

ANNEE 1967

THÈSE

n° 717

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice CAMBE

né le 23 septembre 1937 à Toulon (Var)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE DE L'HEMOSTASE
AU COURS DES ARTERITES JUVENILES
A PROPOS DE 18 CAS

Président : M. J. PATEL, Professeur.

ANNEE 1967

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Maurice CAMBE

né le 23 septembre 1937 à Toulon (Var)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE DE L'HEMOSTASE
AU COURS DES ARTERITES JUVENILES
A PROPOS DE 18 CAS

Président : M. J. PATEL, Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41544304_0010

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	{ DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	{ KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Gochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
{ Baudelocque	MERGER (R.)
{ Saint-Antoine	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	OFFRET (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	BREGEAT (P.)
— — — (Cochin)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BROUET (G.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	SÈZE (S. de)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GAULTIER (M.)
Clinique toxicologique (F. Vidal)	JUDET (R.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE (R.)
— — — (Necker)	LAPLANE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	BOUVRAIN (Y.)
— — — (Lariboisière)	RAMBERT (P.)
— — — (Pitié)	WOLFROMM (R.)
— — — (Rothschild)	POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
Hydrologie et climatologie	BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère

A Monsieur René GERARD

A Garance

Pour l'estime profonde
que je leur porte.

A Monsieur le Professeur Jean PATEL

Qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille recevoir mes remerciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean-Michel CORMIER

Dont le talent chirurgical s'accompagne
de grandes qualités humaines.

Je le prie de trouver ici le témoignage
respectueux de ma reconnaissance
pour m'avoir confié ce travail.

A Monsieur le Docteur M. SAMAMA

Qui m'a ouvert les portes de son
laboratoire et a permis la réalisation
de ce travail.

Avec mes remerciements.

A Mesdames les Docteurs

L. CASUBOLO

J. DOUMENC

R.J. PROST

Qui se sont chargées des explorations
biologiques.

Je leur suis reconnaissant
pour l'aide qu'elles m'ont apportée.

I N T R O D U C T I O N

Au cours de ces vingt dernières années, l'augmentation du nombre des maladies vasculaires a conduit au développement d'une nouvelle branche de la médecine, l'angiologie, avec son corollaire, la chirurgie vasculaire. Cette augmentation est à la fois quantitative et qualitative, puisque l'on observe, à l'heure actuelle, des formes nouvelles de maladies.

Les artérites dites "juvéniles", survenant chez des sujets ayant moins de 40 ans, sont également en augmentation. Les statistiques, datant de quelques années, montrent que, sur 100 sujets artéritiques, 3 malades ont moins de 40 ans. Au cours de l'année 1966, nous avons trouvé un pourcentage plus élevé, puisque nous avons pu observer 46 artérites juvéniles sur les 450 malades atteints d'artérites examinés à la consultation du Pr Agrégé CORMIER ou hospitalisés dans le service du Pr PATEL, à l'Hôtel-Dieu.

Toutes ces artérites sont susceptibles, à un moment quelconque de leur évolution, de développer une thrombose artérielle, de façon progressive ou aiguë.

Le but de ce travail est de retrouver un point commun aux diverses variétés d'artérites juvéniles, c'est-à-dire de vérifier s'il existe des troubles de la coagulation chez ces malades, que ces troubles soient primitifs ou secondaires.

Notre étude a porté sur une courte série de 18 malades hospitalisés en 1966 à la Clinique Chirurgicale de l'Hôtel-Dieu. Les données biologiques concernant ces malades ont été établies au Laboratoire d'Hémostase du service d'Hématologie (Pr BOUSSER).

Notre plan sera le suivant :

- Nous donnerons notre classification des artérites juvéniles en rappelant les critères principaux de diagnostic.

- Puis nous envisagerons le déroulement physiologique de l'hémostase normale.
- Les possibilités thrombotiques seront étudiées en détail, en insistant sur les hypothèses les plus récentes.
- Les données de la littérature, extrêmement nombreuses sur le sujet des artérites juvéniles, seront essentiellement parcourues du point de vue hémato-
logique.
- Pour les différents temps de l'hémostase, nous rappellerons les tests de
laboratoire utilisés.
- Nous donnerons enfin le résultat du bilan pratiqué sur nos malades.

*

* *

LES ARTERITES JUVENILES : CRITERES DE DIAGNOSTIC

La plus grande imprécision règne encore sur le cadre des artérites et notamment sur les artérites juvéniles. Si certaines entités paraissent bien définies, celles-ci ne sont pas admises par tous les auteurs. La classification que nous donnons sera essentiellement une marche à suivre dans l'enquête étiologique et diagnostique, avec un bref rappel des particularités de chaque artérite.

1 - Trois étiologies peuvent schématiquement être dégagées.

A - L'artérite par surcharge

Du point de vue clinique, elle se présente comme une artérite athéromateuse banale survenant "avant l'âge".

La forme habituelle siège au niveau des membres inférieurs (associée à d'autres localisations, notamment cérébrale et coronaire) après un début au canal de Hunter le plus souvent.

Elle se révèle très souvent par une claudication intermittente localisée au mollet.

L'artériographie est très caractéristique : les artères sont irrégulières avec des signes de surcharge. Mais contrairement à l'artérite du sujet âgé, ces artères sont presque toujours de calibre rétréci, posant le problème d'une exiguïté constitutionnelle.

Le syndrome biologique est généralement net, avec augmentation des lipides totaux, du cholestérol, et modification du lipidogramme.

C'est dans le cadre de cette artérite que l'on recherchera une maladie congénitale du métabolisme lipidique, hypercholestérolémie familiale, hyperlipémie idiopathique, surtout si l'on retrouve des xanthomes cutanés, une hépatomégalie, des crises douloureuses abdominales.

B - L'artérite du diabétique jeune

Longtemps présentée comme une artérite athéromateuse banale accompagnant un diabète, cette variété d'artérite présente des caractères propres qui permettent de l'individualiser.

Contrairement à l'artérite athéromateuse, où les femmes sont touchées 10 fois moins que les hommes, la répartition selon le sexe est à peu près identique.

Elle atteint pratiquement toujours les membres inférieurs, de façon bilatérale une fois sur deux.

Il s'agit électivement d'une oblitération tronculaire de la partie haute des artères de jambe, associée à des lésions d'artériolite distale, sans oblitération artérielle des gros troncs (aorte-iliaque). Ces lésions expliquent la grande fréquence des gangrènes parcellaires des orteils.

Notons également la tendance accrue à l'infection des espaces cellulaires plantaires, à la lymphangite et à la phlébite d'accompagnement.

Que le diabète soit reconnu lors de la découverte de l'artérite ou qu'il l'ait précédée, le diagnostic se fonde sur les examens habituels (glycémie, glycosurie...) et l'hyperglycémie provoquée dans les cas incertains.

C - La thrombo-angéite oblitérante (T.A.O.)

C'est à propos de cette artérite que la confusion reste la plus grande. Sans revenir sur les innombrables discussions, il nous paraît que la thrombo-angiose est une entité véritable, individualisée. Mais, de son cadre, on doit éliminer de nombreuses formes d'artérites dont les critères sont insuffisants pour en faire des "maladies de Buerger" et que nous laisserons en suspens.

Il s'agit d'une panvascularite oblitérante touchant simultanément les artères et les veines.

Elle survient avec prédilection chez l'homme, grand fumeur, et se caractérise par des manifestations successives, très douloureuses, associant oblitérations artérielles multiples et très souvent des phlébites migratrices superficielles.

La localisation initiale est habituellement la partie proximale des artères de jambes, puis la maladie se généralise et les membres supérieurs sont fréquemment atteints.

Cliniquement, certains signes sont particuliers à la thromboangé-ite, notamment les douleurs d'effort localisées au pied, les douleurs au repos à paroxysmes nocturnes, les ulcérations et les troubles trophiques, la participation sympathique et l'existence fréquente de crises vaso-motrices du type Raynaud.

L'artériographie montre des artères parfaitement régulières, graciles, sans signe aucun de surcharge; le réseau collatéral est souvent pauvre, mais moins qu'on ne le dit en général; la thrombose siège à la partie haute des axes de jambes, mais parfois plus haut, sa limite est nette.

*
* * *

A côté de ces trois entités que nous venons de voir et qui sont les plus fréquemment rencontrées, il existe de nombreuses variétés d'atteintes artérielles qui se présentent soit comme des artérites disséminées (l'atteinte artérielle fait partie d'un ensemble), soit sous forme d'atteintes parcellaires (l'artérite reste isolée).

2 - Les artérites infectieuses

Ces artérites, devenues rares, se présentaient essentiellement sous deux formes :

- soit endothéliite microbienne compliquant un état septique après fixation du germe,
- soit comme une panartérite aiguë suppurée.

Elles n'ont pas de caractère spécifiquement juvénile.

Par contre, une étiologie virale, et en particulier rickettsienne, doit être recherchée chez les artéritiques jeunes, surtout s'il existe des antécédents de typhus exanthématique, de fièvre Q, de fièvre des Montagnes Rocheuses, ou si l'on retrouve la notion d'un séjour en pays d'endémicité.

On demandera au laboratoire les réactions de micro-agglutination des rickettsies.

Bien que cette étiologie ait été souvent mise en cause dans la maladie de Bûrger et que leurs tableaux cliniques soient assez identiques, les rapports entre artérite rickettsienne et thrombo-angiose restent assez mal définis.

3 - Les artérites des maladies inflammatoires

A - La maladie de Takayashu

Cette artérite de la femme jeune, entre 13 et 40 ans, est due à l'oblitération élective d'une ou plusieurs branches de la crosse aortique, abolissant les différents pouls carotidiens et radiaux.

Elle se traduit essentiellement par des signes d'ischémie cérébrale et oculaire.

L'étiologie de cette artérite, particulièrement discutée, est rapportée par certains auteurs à une allergie au streptocoque.

B - La polyarthrite rhumatoïde

C'est au cours d'une polyarthrite ancienne que peut apparaître une gangrène parcellaire des extrémités. Mais les biopsies musculaires effectuées chez des femmes jeunes, atteintes de P.C.E. débutante, ont montré que, même en l'absence d'artérite cliniquement diagnosticable, il existait fréquemment une atteinte inflammatoire disséminée des artères de type musculaire. L'atteinte tronculaire est également possible.

C - Les collagénoses

Les lésions vasculaires sont constantes, à des degrés divers, au cours des maladies du collagène qui surviennent le plus souvent chez les sujets jeunes. Le système artériolaire est touché avec prédilection, subissant une nécrose fibrinoïde de la paroi avec réaction granulomateuse de voisinage. L'étiologie des collagénoses reste inconnue, mais un phénomène d'auto-agression est le plus fréquemment évoqué.

La périartérite noueuse, maladie de l'homme entre 20 et 40 ans, touche les petites et moyennes artères de type musculaire. L'atteinte disséminée explique la richesse de la symptomatologie qui associe lésions viscérales et cutanées. Le diagnostic évoqué sur le tableau clinique s'affirme sur la découverte d'une leucocytose avec éosinophilie, et surtout par le résultat des biopsies artérielles cutanée et musculaire.

Au cours des autres maladies du collagène, telles le lupus érythémateux et la dermatomyosite, les lésions vasculaires restent le plus souvent sans manifestation clinique. Seule la sclérodermie entraîne avec une certaine fréquence des gangrènes parcellaires distales.

D - Les artérites inflammatoires non classées

Un certain nombre d'artérites d'allure inflammatoire ne peuvent être classées. Leur tableau se rapproche des collagénoses, mais reste atypique.

Ce sont les vascularites nécrosantes nodulaires, la pangéite diffuse nécrosante, les "disseminated arteritis" des auteurs américains.

4 - Le syndrome de Raynaud

Du cadre des artérites, on doit éliminer la "maladie de Raynaud", affection spasmodique ne relevant d'aucune cause organique et au cours de laquelle il ne survient jamais d'oblitération artérielle.

Par contre, le syndrome de Raynaud peut s'observer dans un certain nombre d'affections. En dehors des artérites précédemment citées (athéromatose, thromboangéite, collagénoses, etc...) quelques syndromes particuliers peuvent être à l'origine d'un phénomène de Raynaud :

- les artérites digitales, cause la plus fréquente
- les micro-traumatismes survenant chez certains travailleurs manuels
- les compressions neuro-vasculaires des côtes cervicales, du syndrome du scalène antérieur, du syndrome d'hyperabduction.

Bien que discutés, il semble que ces syndromes n'aient pas de rapport avec la thrombo-angiose et qu'ils doivent être classés à part.

Les maladies du contenu artériel

A - Affections hématologiques

Les polyglobulies et les thrombocythémies (quelles que soient leurs étiologies) sont susceptibles d'entraîner des oblitérations artérielles. Elles réalisent :

- soit une ischiémie localisée sans oblitération tronculaire, sans altération préalable, directement liée à l'hémopathie,
- soit une oblitération segmentaire chronique due à l'affection,
- soit une ischiémie survenant sur une artère pathologique.

Le diagnostic, parfois évoqué cliniquement devant une érythrose, des manifestations hémorragiques, une grosse rate, est surtout établi sur la numération sanguine qui doit être systématique, même si une autre variété d'artérite paraît être en cause.

B - Les cryoglobulinémies

Le syndrome de Raynaud, que nous avons déjà vu, peut également être l'expression d'une anomalie des protéines. Il existe chez certains sujets un groupe de protéines, les cryoglobulines, qui précipitent in vivo, après exposition au froid, réalisant une véritable oblitération vasculaire.

La recherche des cryoglobulines doit faire partie des examens demandés devant une artérite. Un résultat positif traduira plus souvent une affection hématologique (leucémie, macroglobulinémie) qu'une maladie idiopathique.

6 - Les maladies congénitales

Nous avons placé, dans ce cadre, quelques maladies qui n'ont pas de rapport entre elles, en dehors de leur origine congénitale.

A - Le pseudo-xanthome élastique

Cette maladie faisant partie des élastorrhexies est une affection génotypique transmise selon un mode récessif. On ne l'observe pratiquement que chez les sujets jeunes.

Dans le bilan d'une artérite juvénile, on doit systématiquement rechercher la présence de stries angioïdes au fond d'oeil, de calcifications des artères distales à la radio, de modifications de la peau sous forme d'élevures pâteuses et molles.

La biopsie d'un élément cutané, ou de l'artère temporale, montre une atteinte élective du tissu vasculaire élastique, associant élastose et élastorrhexie, et leur tendance calcifiante.

B - La dysplasie fibro-musculaire

Il s'agit d'une altération des parois vasculaires avec malformation de la média, rupture de la limitante élastique interne, amas de muscle lisse et de tissu fibro-élastique au niveau de l'intima.

Cette anomalie atteint essentiellement les artères rénales, mais d'autres localisations peuvent se voir, en particulier au niveau des artères iliaques et fémorale.

C - Les maladies de l'artère poplitée

- Une sténose de l'artère poplitée, entraînant une ischiémie généralement sévère, peut être due à une dégénérescence kystique ou colloïde se développant entre adventice et média.

Le diagnostic de cette affection peu fréquente se fait sur l'artériographie qui montre un rétrécissement limité de l'artère poplitée, en général à sa partie haute.

- Rapprochons, artificiellement, une autre cause d'ischiémie, une anomalie de position de la poplitée par rapport aux muscles jumeaux.

*
* *

En utilisant ces critères, nous avons porté le diagnostic de :

- athéromatose juvénile	5 fois
- thrombo-angiose	3 fois
- artérite diabétique	2 fois
- maladie de Takayasu	1 fois.

Ces 11 malades ont pu être classés avec certitude. Par contre, dans 7 cas nous n'avons pu porter un diagnostic étiologique :

- 1 malade présentait une artérite des membres inférieurs accompagnée d'une polyglobulie apparue 3 ans après le début de ses troubles vasculaires.
- 1 malade était atteint d'artérite du membre supérieur.
- 3 malades présentaient les symptômes d'une thrombo-angiose mais nos critères étaient insuffisants.
- 2 malades sont restés sans diagnostic autre que celui d'artérite.

*
* *

Toutes ces artérites que nous venons d'énumérer sont susceptibles d'évoluer vers la thrombose artérielle, et l'on peut se demander si chez ces malades il n'existe pas des anomalies de la coagulation.

De plus, pour certains auteurs, les lésions artérielles seraient secondaires à des troubles primitifs de l'hémostase, notamment lors de l'athéromatose.

De nombreux anatomo-pathologistes s'accordent pour distinguer 4 périodes dans le développement des plaques athéromateuses :

- . dépôt lipidique dans un premier temps
- . développement d'une plaque fibreuse
- . puis occlusion, partielle ou complète, de l'artère par une thrombose (ou une hémorragie dans la plaque)
- . manifestations ischiémiques dans les territoires dépendant de l'artère athéromateuse.

L'accumulation de lipides est considérée comme le facteur essentiel dans la genèse des stades successifs de l'athérosclérose. A l'origine de ce dépôt, on discute trois possibilités :

- accumulation sur la paroi à partir des lipides circulants,
- augmentation de la synthèse lipidique par les cellules de la paroi endothéliale,
- diminution du catabolisme et insuffisance de destruction.

Quoi qu'il en soit, en réaction à cette accumulation de lipides, se développe une plaque fibreuse.

Or, récemment, DUGUID a émis une théorie bien différente, rejoignant les idées avancées il y a plus d'un siècle par ROKITANSKI. Pour cet auteur, le dépôt lipidique n'est qu'un phénomène secondaire. Dans un premier temps, il y aurait accumulation de fibrine, développement d'un thrombus mural, organisation par les fibroblastes, puis accumulation de lipides. Ainsi, par dépôts successifs de fibrine, se développerait une plaque de plus en plus importante, qui entraînerait la thrombose oblitérante du vaisseau. L'origine de l'athéromatose serait donc sanguine, due à des anomalies de la coagulation ou du système fibrinolytique.

De nombreux arguments ont été avancés en faveur de la théorie de DUGUID. Récemment, en utilisant le phénomène d'immuno-fluorescence, GITLIN, puis WOOLF et leurs collaborateurs, ont pu mettre en évidence la présence de fibrine dans des lésions athéromateuses très précoces de l'aorte humaine. Ces auteurs pensent qu'il y aurait un dépôt continu de fibrine sur l'endothélium vasculaire, secondairement recouvert par les cellules de l'intima, et que ce phénomène jouerait un rôle considérable dans la genèse de l'athéromatose.

Cette hypothèse est réfutée par de nombreux auteurs qui ne reconnaissent le rôle de la thrombose qu'au stade 3, occlusif, et non comme point d'appel d'un dépôt lipidique.

Quoi qu'il en soit, ce rappel de pathogénie nous montre l'importance que pourrait avoir le facteur sanguin au cours de l'athéromatose, et en particulier au cours de l'artérite athéromateuse du sujet jeune où il y aurait accélération des phénomènes.

Une certaine tendance actuelle rassemble athéromatose juvénile et thrombo-angiose, et il nous a donc paru justifié d'entreprendre une étude poussée de la coagulation chez les sujets jeunes atteints d'artérite.

DEROULEMENT PHYSIOLOGIQUE DE L'HEMOSTASE

On ne peut pas étudier les différentes possibilités thrombotiques sans étudier au préalable la physiologie normale des processus de l'hémostase. En effet, une thrombose peut se définir comme étant le résultat d'une coagulation survenue dans des conditions anormales.

Lorsqu'un vaisseau présente une blessure, par exemple une coupure, les processus physiologiques de l'hémostase se déroulent et un "caillot" se forme qui va obturer la brèche. De façon identique, ces mêmes processus se déroulent lorsque, au contact d'une plaque d'athérome, se développe un thrombus. Dans les deux cas, en un point localisé du système vasculaire, se produit un changement d'état physique du sang qui passe de l'état "fluide" à l'état "solide". Mais on considère que, dans un cas il s'est produit une "hémostase" qui évitera à l'organisme une spoliation sanguine, alors que dans le second cas, il s'est développé une "thrombose" qui entraînera des perturbations circulatoires. Les conditions du déroulement des processus de la coagulation sont donc différentes alors que ces processus paraissent identiques.

Le sang contient tous les facteurs de la coagulation. Il existe un équilibre permanent entre les facteurs d'un système activateur et ceux d'un système inhibiteur. Cet équilibre existe à tous les stades, et peut être rompu en un point quelconque par modification d'un ou plusieurs de ces facteurs.

Avant d'examiner les différentes possibilités thrombotiques, nous étudierons donc les étapes successives de l'hémostase.

L'hémostase se déroule, in vivo, en trois temps intriqués :

- un temps pariétal associé au temps plaquettaire,
- un temps plasmatique,
- un temps de lyse du caillot.

1 - Le temps endothélio-plaquettaire

A - Le temps vasculaire

Au niveau de la lésion vasculaire se produit une vaso-constriction réflexe immédiatement suppléée par une vaso-constriction hormonale. Les plaquettes libèrent en effet de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la sérotonine adsorbées à leur surface.

Le résultat immédiat en est un ralentissement sanguin.

B - Le temps plaquettaire

Ce temps de l'hémostase est particulièrement important puisqu'il va aboutir à la formation du thrombus blanc. L'opinion actuelle accorde aux plaquettes sanguines une place prépondérante, tant dans le déroulement de l'hémostase normale que dans la genèse de la thrombose.

a) Adhésion plaquettaire

Normalement, les plaquettes n'adhèrent pas aux parois d'un endothélium intact. Lors de l'hémostase, les plaquettes viennent se fixer aux cellules endothéliales lésées et aux fibres de collagène. Cette adhésion se produit en présence de calcium, d'un facteur plasmatique mal connu, probablement du fait de modifications électrostatiques au niveau de la paroi.

b) Agrégation plaquettaire

De nouvelles plaquettes viennent s'ajouter aux premières pour former des amas. Cette réaction exige de l'adénosine diphosphate (A.D.P.) libéré par les plaquettes elles-mêmes. Elle nécessite également un facteur plasmatique mal connu.

L'agrégation est réversible dans un premier temps, puis irréversible.

c) La métamorphose visqueuse

Les plaquettes agrégées s'étalent, se gonflent et perdent leurs granulations. Elles libèrent de la sérotonine, de l'A.D.P. et le facteur 3 plaquettaire.

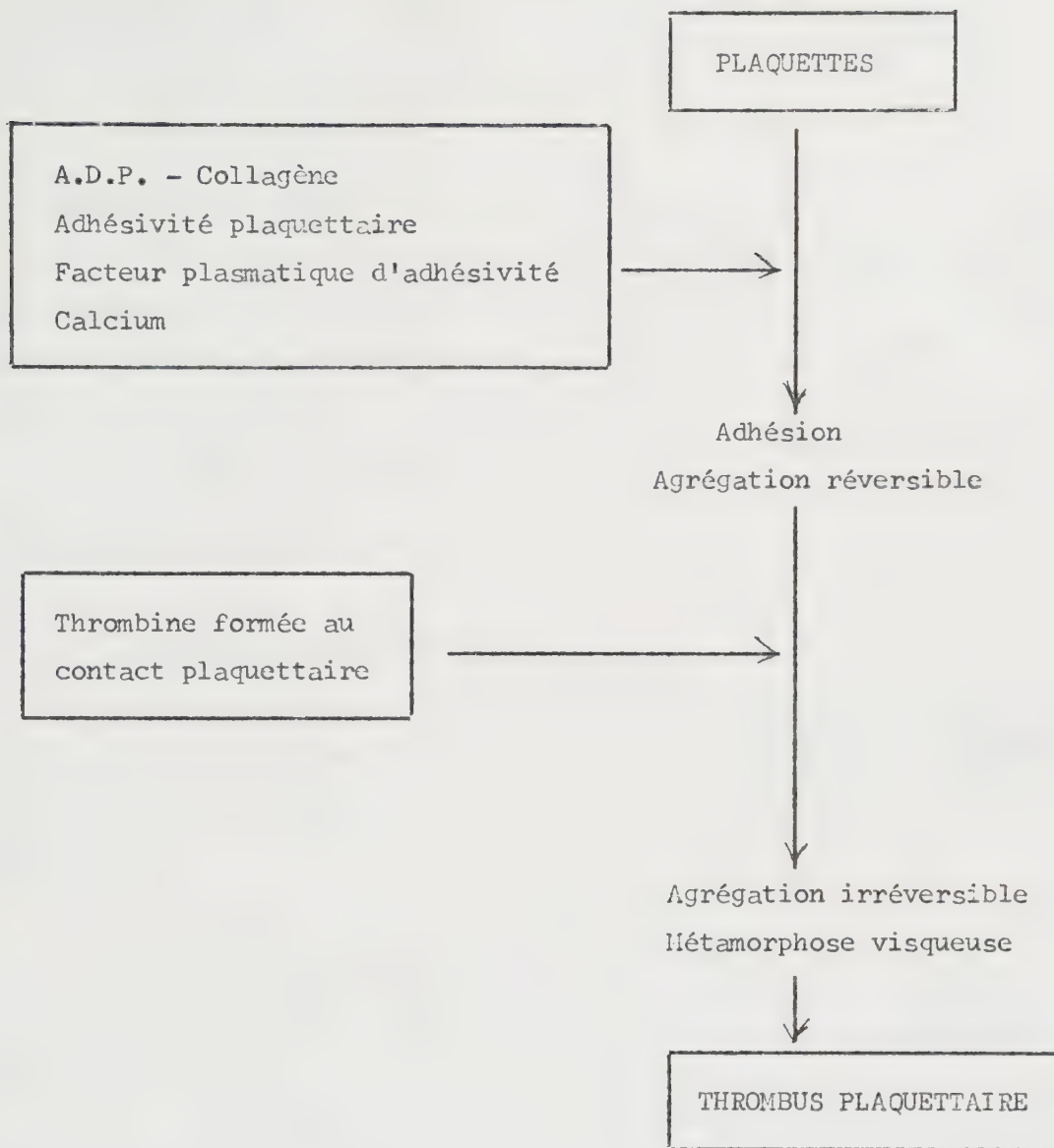


Schéma de l'hémostase primaire (OWREN)

Ainsi, quelques minutes après la lésion vasculaire, les mécanismes de l'hémostase ont abouti à la formation d'un thrombus blanc. Au cours du temps plasmatique, cette hémostase primaire va être renforcée par un thrombus solide ou thrombus rouge.

2 - Le temps plasmatique

Le sang circulant contient une protéine insoluble, le fibrinogène. Sous l'effet d'un enzyme protéolytique, ce fibrinogène se transforme en filaments de fibrine qui vont renforcer le thrombus blanc et donner le caillot véritable.

Cette transformation, qui apparaît relativement simple, ne peut se faire immédiatement. Il se produit au préalable une série de réactions en chaîne dans le seul but d'obtenir l'enzyme protéolytique.

A - La thromboplastinoformation

La thrombine, élément inducteur de la réaction fibrinogène - fibrine, existe dans le sang sous une forme inactive. Son activation se produit sous l'influence de la thromboplastine, formée dans l'organisme selon deux voies différentes.

a) La thromboplastinoformation exogène

De nombreux tissus (cerveau, poumons, parois vasculaires notamment) contiennent un facteur lipoprotidique ou thromboplastine tissulaire.

Cette thromboplastine est "incomplète", elle ne possède, seule, aucune activité thromboplastique. Sous l'influence de trois facteurs plasmatiques, la proconvertine (facteur VII), le facteur Stuart (facteur X) et la proaccélélerine (facteur V), elle se transforme en thromboplastine active ou prothrombinase.

b) La thromboplastinoformation endogène

Cette voie, qui aboutit comme la précédente à la thromboplastine active, ne nécessite, elle, aucun élément extra-sanguin. Le sang contient sous une forme inactive tous les éléments pour former la prothrombinase. Ces éléments sont au nombre de sept, un facteur plaquettaire et six facteurs plasmatiques.

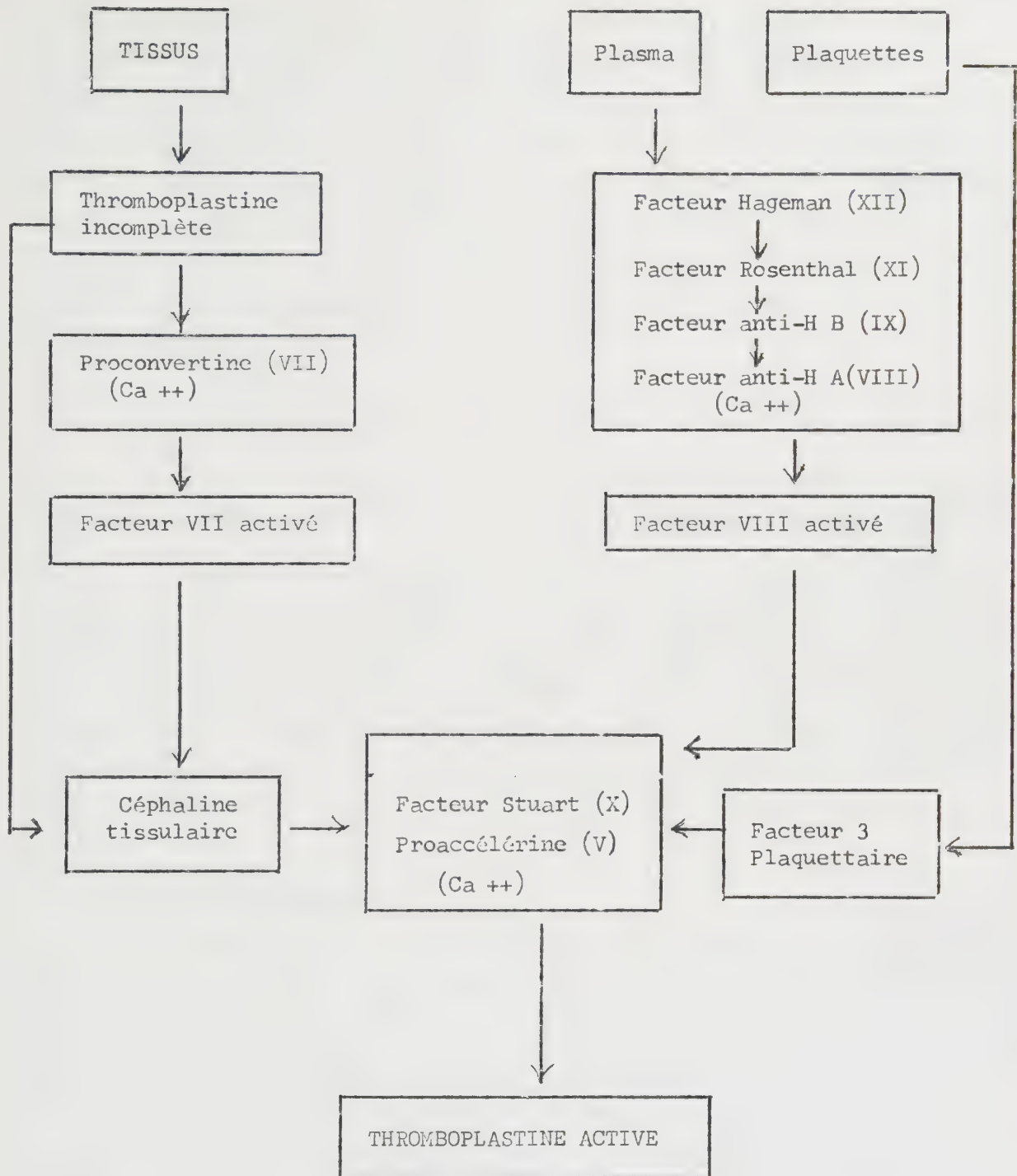


Schéma de la thromboplastinoformation

Le contact du sang avec une paroi vasculaire lésée entraîne l'activation du facteur Hageman (facteur XII). Ce premier facteur, activé, est l'élément inducteur d'une chaîne de réactions. Il agit sur le facteur de Rosenthal ou Plasma Thromboplastin Antécédent (facteur XI), qui active alors le facteur antihémophilique B (facteur IX). Le facteur antihémophilique A (facteur VIII), après avoir été activé à son tour, réagit avec un complexe formé du facteur Stuart et de la proaccélérine. Le facteur 3 plaquettaire, libéré par les plaquettes au moment de leur métamorphose visqueuse, s'associe à ce complexe et donne la thromboplastine active.

B - La thrombinoformation

Dès sa formation, et qu'elle soit d'origine intrinsèque ou extrinsèque, la thromboplastine active transforme la prothrombine en thrombine.

La prothrombine (facteur II) est une α -2-globuline synthétisée dans le foie, normalement présente dans le sang, mais sans activité sous cette forme. Lors de la coagulation in vitro, sa transformation en thrombine est totale, et après réaction on ne la retrouve plus qu'à l'état de traces dans le sérum. Elle est même excessive, puisque la thrombine formée dans un millilitre de plasma est en quantité suffisante pour coaguler 500 millilitres de sang ! Cet excès est contrôlé par de puissants inhibiteurs.

C - La fibrinoformation

Cette dernière étape comporte la transformation irréversible du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La cascade de réactions qui se sont succédé n'avait pour seul but que la formation de l'élément inducteur de cette transformation. Il se forme un réseau de structure fibrillaire qui constitue une trame pour le coagulum. Ce dernier temps comporte trois étapes :

- action protéolytique de la thrombine sur le fibrinogène qui est scindé en un monomère de fibrine et deux peptides A et B.
- Les monomères de fibrine s'agrègent pour former, par polymérisation longitudinale, un gel insoluble.
- Ces polymères s'unissent sous l'action d'une protéine plasmatique, le facteur de stabilisation de la fibrine, et donnent les filaments de fibrine. Cette

Voie endogène

Voie exogène

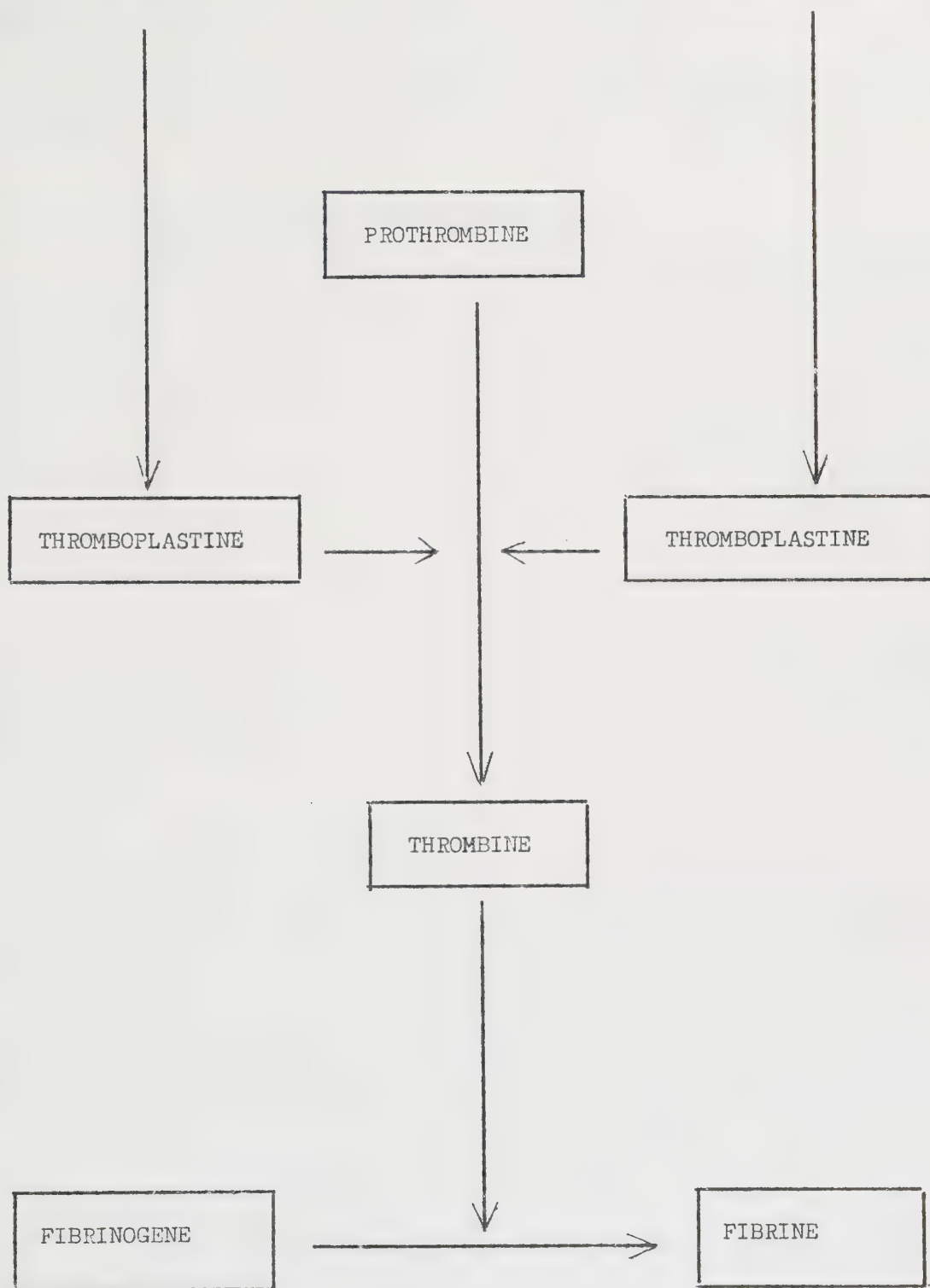


Schéma de la coagulation

organisation du réseau est en rapport très étroit avec les plaquettes qui semblent orienter les fibres de fibrine.

Le caillot, une fois constitué, subit encore des modifications de structure et d'organisation qui vont renforcer sa solidité.

D - Les systèmes inhibiteurs de la coagulation

Nous avons vu que, au cours des réactions en chaîne aboutissant à la coagulation du sang, il existait constamment des "activations". Or, il existe également à tous les stades des systèmes inhibiteurs de la coagulation. Actuellement, les plus étudiés de ces inhibiteurs sont les antithrombines. Par contre, les inhibiteurs normaux de la thromboplastinoformation et de la thromboplastine sont encore mal connus. Parmi les différentes anti-thrombines décrites, nous citerons :

a) L'antithrombine I

Il s'agit du propre caillot de fibrine qui adsorbe la thrombine formée en quantité excessive et l'empêche de diffuser. La capacité d'adsorption est considérable puisqu'un caillot peut neutraliser trois fois la quantité de thrombine formée.

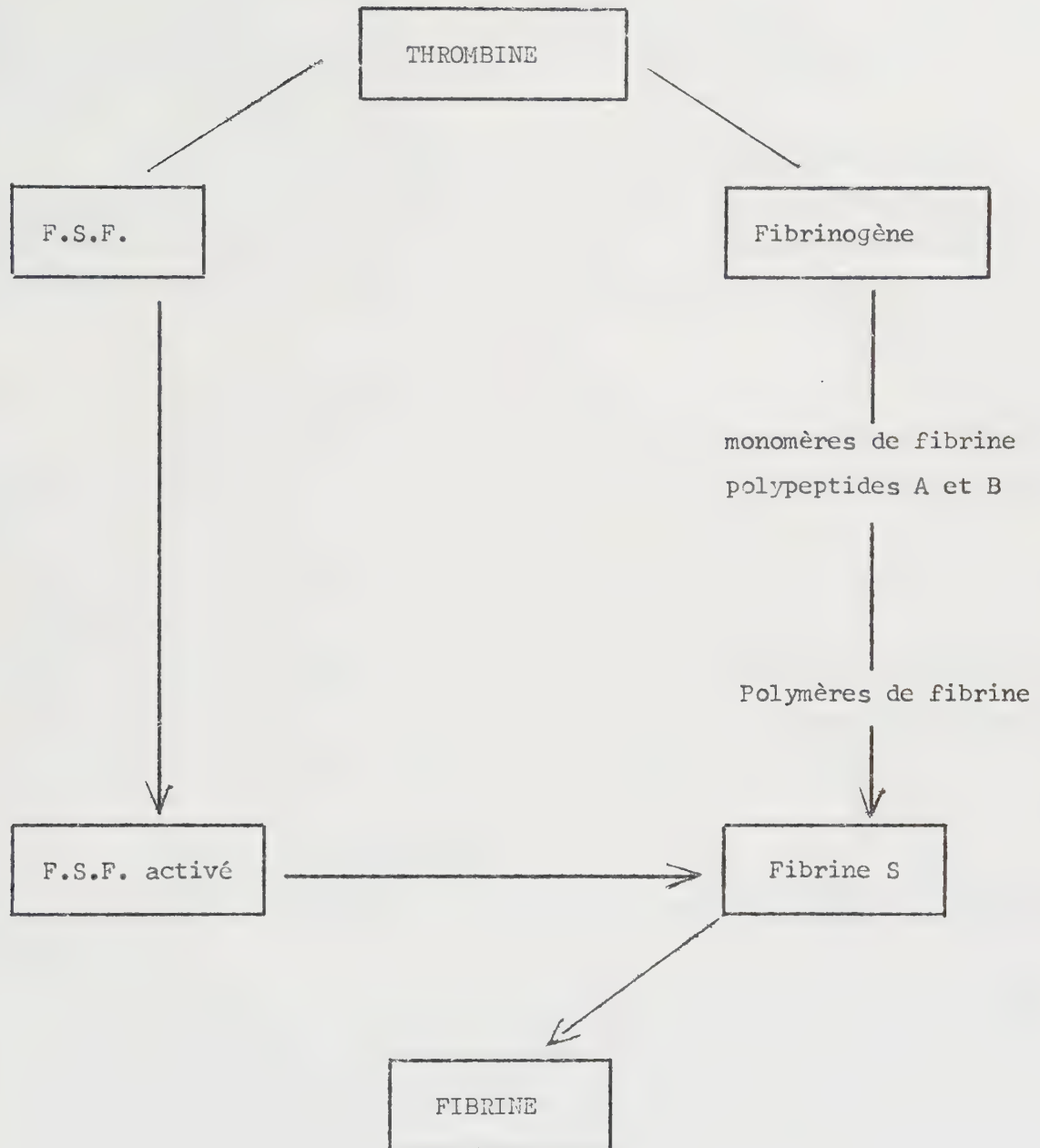
b) L'antithrombine II

Il s'agit de l'héparine liée à son co-facteur. Celle-ci se trouve concentrée dans les granules des mastocytes répartis le long des capillaires sanguins.

Elle agit comme inhibiteur immédiat, empêchant l'action de la thrombine sur le fibrinogène. Son association avec un co-facteur protéique, de nature mal connue, est obligatoire et nécessaire pour qu'elle soit active.

c) L'antithrombine III

Cette antithrombine, à action progressive, neutralise également de grandes quantités de thrombine.



Fibrino-formation

3 - Le temps de lyse du caillot

Au temps de formation du caillot fait suite un temps de destruction. Cette lyse est assurée par un enzyme protéolytique, la plasmine, qui détruit les filaments de fibrine et dissout le caillot.

A l'état normal, l'enzyme se trouve sous une forme inactive, et son activation est sous la dépendance de deux systèmes inhibiteurs et activateurs, qui semblent exercer conjointement leur action. De l'équilibre de ces deux systèmes dépend l'activité de l'enzyme protéolytique.

a) Le système activateur

Le plasma contient, sous une forme inactive, du plasminogène, globuline synthétisée par le foie. Sous l'action de différents activateurs, elle se transforme en plasmine active.

- . Les activateurs tissulaires sont des fibrinokinasés retrouvées en grande abondance dans les tissus et les parois vasculaires.
- . Les activateurs plasmatiques sont mal connus. Normalement, il existe dans le plasma un "pro-activateur" inactif qui ne peut exercer son action qu'après avoir été activé par des lysokinasés tissulaires.

b) Le système inhibiteur

A tous les stades de la fibrinolyse s'exercent des mécanismes d'inhibition :

- . les inhibiteurs plasmatiques (de nature mal connue) empêchent l'activation du proactivateur, et par conséquent celle du plasminogène.
- . Les antiplasminés s'opposent à l'action même de la plasmine qui vient d'être activée. Les antiplasminés naturelles sont d'origine tissulaire, plasmatique et plaquettaire.

*
* *

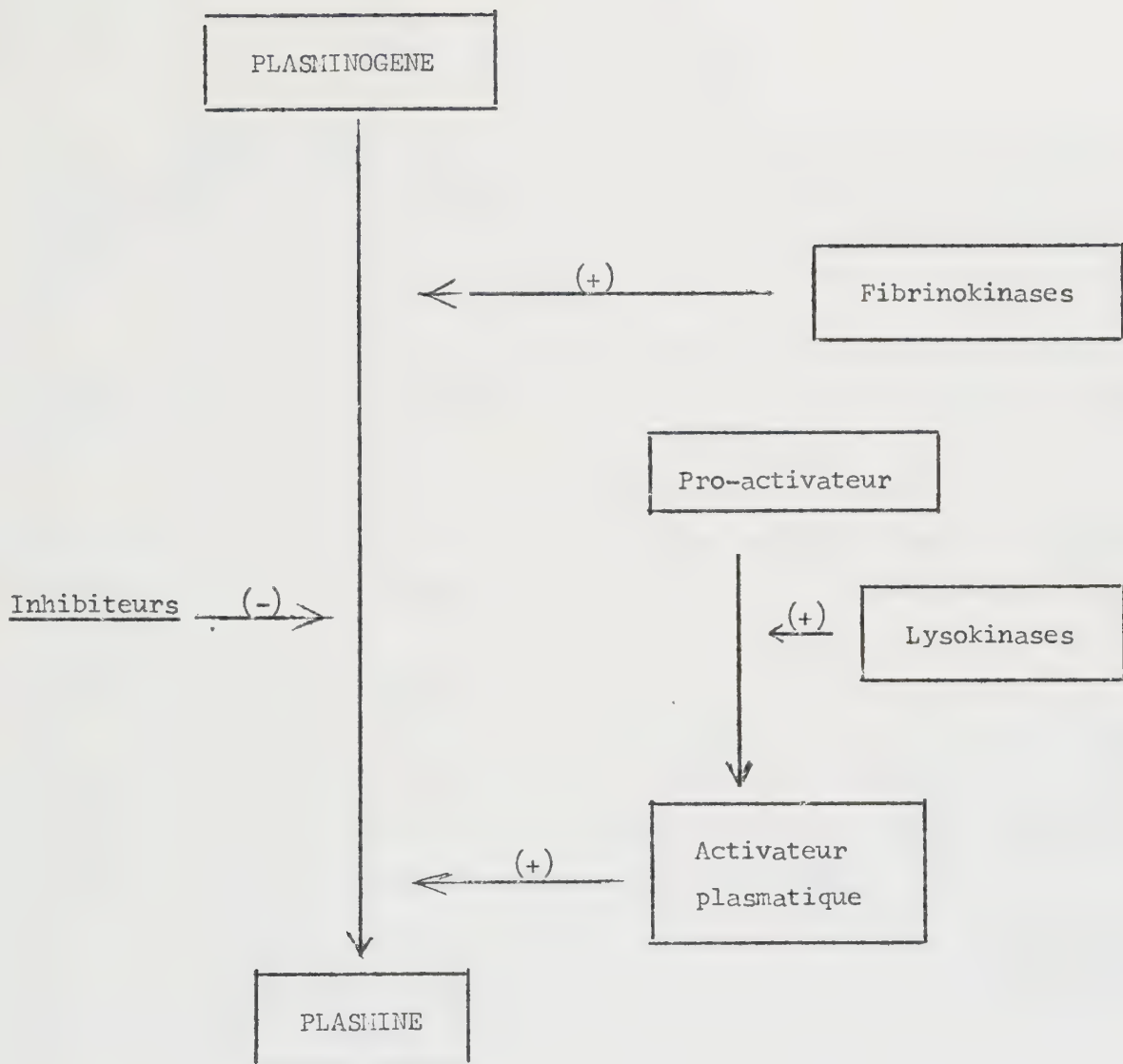


Schéma de la fibrinolyse

LES DIFFERENTES POSSIBILITES THROMBOTIQUES

La permanence de la fluidité sanguine résulte de l'équilibre entre les différents processus enzymatiques, eux-mêmes réglés par des systèmes inhibiteurs et accélérateurs. A tous les stades de la coagulation, le déséquilibre de l'un quelconque de ces facteurs pourra entraîner une thrombose.

De plus, à côté des facteurs sanguins, il ne faut pas oublier les facteurs vasculaires et l'hémodynamique qui en résulte : la classique triade de Virchow reste valable.

C'est pourquoi nous envisagerons les différentes possibilités thrombotiques de façon schématique alors que la thrombose reste vraisemblablement le résultat d'un ensemble de facteurs.

1 - Rôle de la paroi vasculaire

L'endothélium vasculaire intact constitue une surface sur laquelle les éléments cellulaires ne peuvent pas s'arrêter ou se fixer. Cette propriété est due à l'intégrité histologique de la paroi et toute lésion, en modifiant le sens des forces électrostatiques, la fait disparaître.

Les zones endothéliales lésées possèdent un "effet contact" qui modifie les propriétés de certains facteurs cellulaires et plasmatiques, et peut se trouver à l'origine d'une thrombose.

Cet "effet contact" provoque l'activation des propriétés d'adhésivité plaquettaire, et les plaquettes vont venir se fixer sur les lésions vasculaires : ce thrombus plaquettaire minime constitue l'élément favorisant d'une thrombose extensive.

Parallèlement, l'effet contact s'exerce sur certains facteurs plasmatiques, notamment le facteur Hageman, élément inducteur de la coagulation plasmatique.

Ainsi, l'altération primitive de la paroi vasculaire (plaque athéromateuse, spasme dans la thrombo-angiose) pourrait déclencher les mécanismes de la coagulation, à la fois plaquettaire et plasmatique, et être à l'origine de la thrombose. Cette première hypothèse ferait des artérites une maladie du "contenant".

Mais l'apparition de ces zones, formant point d'appel, n'est pas toujours induite par une lésion primitive de la paroi. Certains auteurs ont montré qu'en l'absence de lésions histologiquement visibles, certaines substances chimiques finement dispersées, comme les acides gras, peuvent exercer une action identique.

Quoi qu'il en soit, le rôle de la paroi apparaît très important.

2 - Rôle des facteurs sanguins

a) Les plaquettes sanguines

Les études sur la pathogénie des thromboses attribuent un rôle de plus en plus grand aux plaquettes sanguines. Lorsque l'on considère leur rôle au cours de l'hémostase, on conçoit aisément qu'un dysfonctionnement plaquettaire puisse entraîner la formation d'un thrombus pathologique. En effet, toute modification dans le sens d'une augmentation, de leurs propriétés d'adhésivité et d'agrégabilité, pourrait donner un agrégat plaquettaire, puis un thrombus définitif, en déclenchant tout le système de la coagulation sanguine.

Cette hyperactivité fonctionnelle plaquettaire peut théoriquement résulter d'un certain nombre de causes :

- augmentation du nombre des plaquettes
- exaltation primitive de plaquettes, quantitativement normales, que cette exaltation soit liée à un phénomène plaquettaire propre ou à des causes plasmatiques encore mal connues :
 - . C'est ainsi que les globules rouges peuvent augmenter cette propriété en libérant de l'A.D.P.
 - . Nous avons déjà vu le rôle favorisant que constitue l'apparition de "zones contact" sur l'adhésivité plaquettaire.
 - . Pour certains auteurs scandinaves, l'agrégation réversible des plaquettes

dépendrait de l'activité d'une protéine plasmatique, le facteur anti-Willebrand, qui serait considérablement augmentée au cours des processus artéritiques.

- Pour Owren et ses collaborateurs, l'agrégation irréversible et la métamorphose visqueuse seraient induites par de la thrombine formée par les plaquettes elles-mêmes à partir de substances adsorbées à leur surface (accéléline, facteur antihémophilique Λ). Ces auteurs retrouvent également l'augmentation d'activité du facteur anti-Willebrand.

b) Les globules rouges

Leur participation paraît moindre que celle des plaquettes et serait surtout un rôle d'appoint. Les hématies pourraient influencer trois causes :

- augmentation de l'adhésivité plaquettaire par libération d'A.D.P.
- libération de substances possédant une activité thromboplastique
- enfin, les polyglobulies, en favorisant la stase sanguine sont un facteur certain de thrombose.

c) Les facteurs plasmatiques

Jusqu'à ces dernières années, c'est aux facteurs plasmatiques que l'on a fait jouer le plus grand rôle dans la genèse des thromboses. La coagulabilité du sang dépend de la vitesse avec laquelle se forme la thromboplastine active. Une hypercoagulabilité peut donc être liée à une augmentation d'activité de l'un quelconque des facteurs plasmatiques de la coagulation :

- Nous avons vu que les thromboplastines globulaires pouvaient se trouver en excès dans le sang. On peut également retrouver une quantité importante de thromboplastines tissulaires, libérées du fait d'altérations pariétales.

- La thromboplastinoformation, pour certains auteurs, serait accélérée, au cours des thromboses, par la présence anormale dans le sang d'un facteur "accélérateur" mal précisé.

- Le rôle du facteur Hageman, avancé par plusieurs auteurs, reste discuté. Ce facteur se trouve activé par l'apparition de "zones contact",

induisant lui-même l'activation de tout le système de coagulation plasmatique. Il n'est pas impossible que l'augmentation de son activité (plus que son augmentation quantitative) puisse être à l'origine d'une thrombose. Mais on sait que normalement il est rapidement détruit au niveau du foie et du système réticulo-endothélial. Cette hyperactivité est donc sujette à caution.

- Le fibrinogène étant le substrat sur lequel se forme le thrombus, possède vraisemblablement un rôle important. Les différentes causes entraînant une hyperfibrinémie favoriseraient la thrombose.

- Enfin, nous avons vu que la quantité de thrombine formée au cours de la coagulation était toujours excessive, mais rapidement neutralisée par des inhibiteurs spécifiques. La faillite des mécanismes d'inhibition est peut-être à l'origine d'une coagulation pathologique.

d) La fibrinolyse

Le système fibrinolytique est, à l'heure actuelle, l'objet de recherches poussées. Ce système est absolument antagoniste de celui de la coagulation puisqu'il a pour but la destruction du caillot.

Cette opposition a permis à COPLEY d'établir une théorie sur l'équilibre homéostasique et la genèse des thromboses :

- Au contact de la couche endothéliale vasculaire existerait une zone plasmatique immobile sur laquelle un film de fibrine se déposerait en permanence. A ce niveau, l'immobilité permettrait aux différents facteurs plasmatiques et plaquettaires d'être activés par les substances à activité thromboplastique. Il y aurait, en somme, une coagulation permanente.

- Mais, en permanence également, le système fibrinolytique détruirait les fibres de fibrine et les micro-thrombi formés. Il y aurait donc un véritable équilibre, qu'ASTRUP appelle "balance homéostatique", entre la transformation continue de fibrinogène en fibrine et l'élimination par fibrinolyse. La constance de la fluidité sanguine dépendrait de l'équilibre entre ces deux systèmes antagonistes.

On conçoit donc que certaines thromboses peuvent plus facilement s'expliquer par une diminution de l'activité fibrinolytique que par une augmentation de la coagulabilité. Dans le cadre de cette hypothèse, la diminution

de la fibrinolyse peut s'expliquer par une diminution de l'action des systèmes accélérateurs ou réciproquement par une augmentation d'activité des systèmes inhibiteurs.

Cette théorie, qui fait intervenir pratiquement tous les facteurs favorisants que nous avons vus (parois vasculaires, stase, hyperfibrinémie, etc...), a trouvé des arguments favorables dans les études histo-chimiques faites par TODD. Celui-ci a montré que la paroi vasculaire contenait des activateurs de la fibrinolyse (pro-activateur dans les parois artérielles) en quantités plus importantes que dans les autres tissus, et que l'activité fibrinolytique y était bien plus marquée.

Le processus thrombotique pourrait donc se déclencher lorsque l'intima perdrait son activité lytique par suite d'une augmentation d'activité du système inhibiteur. La fibrinoformation prendrait le pas sur la fibrinolyse locale, induisant la formation d'un thrombus.

3 - Rôle de l'hémodynamique

Le ralentissement du débit sanguin joue un rôle certain dans la formation des thromboses artérielles. Les poussées évolutives et les oblitérations aiguës relèvent :

- soit d'une brusque chute du débit cardiaque ou d'une hypovolémie
- soit d'une restriction progressive du lit d'aval, par progression de la maladie.

Soulignons également les facteurs favorisants que sont une élévation de l'hématocrite, l'hyperviscosité plasmatique, le spasme artériel, la réduction du calibre des vaisseaux, l'arrêt brutal des anti-vitamines K.

Cette étude schématique des possibilités thrombotiques nous montre qu'une thrombose pourrait être déclenchée à tous les stades de la coagulation. En fait, il semble que le processus thrombotique soit le résultat d'un ensemble de facteurs et qu'il faille plusieurs causes favorisantes pour qu'il se développe.

LES DONNEES DE LA LITTERATURE

Les travaux sur les artérites, la pathogénie des thromboses, abondent dans la littérature. Nous rapporterons uniquement les principaux résultats des études hématologiques effectuées chez les sujets atteints d'artériopathies.

*
* *

Plus d'un siècle après que Léo Buerger ait individualisé la thrombo-angéite oblitérante, l'incertitude règne encore sur la pathogénie de la maladie et ses rapports avec la thrombose artérielle. Quelques auteurs ont affirmé que l'oblitération était secondaire aux lésions pariétales, d'autres que ces altérations histologiques étaient sous la dépendance directe de troubles hématologiques.

Quelle que soit la place occupée par la thrombose artérielle, il existe des modifications sanguines et des recherches nombreuses ont permis d'établir certaines notions :

L'hémoconcentration et la polyglobulie ont été très souvent rapportées. Ainsi SILBERT, KORNZWEIG et FRIEDLANDER, étudiant plus de 60 cas de thrombo-angiose, ont mis en évidence une augmentation du volume globulaire et une diminution du volume sanguin total.

L'augmentation de la viscosité sanguine a été signalée par THEIS et FREELAND dans quelques cas de maladies de Buerger en poussées aiguës.

Surtout, de nombreux auteurs ont souligné l'existence d'une hypercoagulabilité chez ces malades :

- De TAKATS, HAGEDORN et BARKER montrent que les sujets atteints de T.A.O. présentent une augmentation de la tolérance à l'héparine.

- En France, FONTAINE, MANDEL et BUCK, après avoir étudié 47 artéritiques jeunes, concluent qu'une hypercoagulabilité existe de façon très inconstante.
- LENEGRE et BEAUMONT retrouvent les mêmes résultats.
- Plus récemment, SPITTEL et ses collaborateurs, après avoir mis au point une technique modifiée de la génération de la thromboplastine, ont trouvé une accélération des premiers temps de la coagulation.

Il semble donc que, chez les sujets atteints de thrombo-angéite oblitérante, il puisse exister quelques anomalies de la coagulation. Mais, dans l'ensemble, tous ces résultats restent fragmentaires, et les auteurs s'accordent pour souligner que ces anomalies ne sont retrouvées que chez certains malades et qu'à certains stades de la maladie, notamment en phase aiguë.

Ce manque de concordance dans les résultats explique pourquoi les auteurs modernes n'ont pas repris l'hypothèse faisant de la maladie de Buerger une maladie du "contenu", à point de départ sanguin. Par contre, les anomalies retrouvées (hémococoncentration, hyperviscosité, polyglobulie, accélération de la vitesse de coagulation) sont vraisemblablement des facteurs favorisant de thrombose artérielle.

*
* *
*

C'est dans le cadre de la maladie athéromateuse que les recherches hématologiques ont été le plus poussées. Le problème est en effet double :

- d'une part, la pathogénie de l'athérome n'est pas évidente, et des anomalies de l'hémostase ont été mises en cause dans la genèse des plaques;
- d'autre part, les rapports entre athéromatose juvénile et thrombo-angiose sont toujours remis en question. Périodiquement, certains auteurs nient la maladie de Buerger, n'en faisant qu'une forme particulière d'athéromatose, et périodiquement d'autres auteurs établissent formellement l'indivisibilité de la thromboangéite.

L'étude de l'hémostase, effectuée chez ces malades, retrouve pratiquement les mêmes anomalies qu'au cours de la maladie de Buerger :

- BARKER a montré que les sujets athéromateux présentaient une augmentation de la tolérance à l'héparine, une réduction du temps de coagulation; en utilisant le test de la génération de la thromboplastine, il met en évidence l'augmentation de la vitesse de coagulation.

Mais cet auteur signale que ces résultats varient considérablement avec les individus, selon la forme de la maladie et selon le développement plus ou moins important des plaques athéromateuses. C'est ainsi que certains malades, et en particulier les sujets jeunes, peuvent présenter une oblitération artérielle extensive au contact d'une plaque d'athérome très localisée.

- Les travaux des auteurs français, précédemment cités, soulignent l'existence d'une "hypercoagulabilité" de façon très inconstante.

Récemment l'hypothèse de DUGUID sur la formation de la plaque athéromateuse (dépôt de fibrine et micro-thrombi) a relancé les études hémalogiques. Que l'on accepte ou non cette théorie, on ne peut pas discuter l'importance de la thrombose au voisinage de la plaque. C'est pourquoi, à l'heure actuelle, abandonnant l'hypothèse d'une "hypercoagulabilité", de nombreux chercheurs insistent sur le rôle joué par le système fibrinolytique dans la pathogénie des thromboses. Les études ont porté essentiellement sur une diminution d'activité possible de la fibrinolyse :

- Nous citerons les travaux de ØRGEN RØJEL, NESTEL, STAPOGAS, JAMES, FEARNLEY qui mettent en évidence, chez les sujets atteints de claudication intermittente, une diminution de la fibrinolyse.

- Rappelons également les études de BELIK et de ses collaborateurs, qui, étudiant 159 malades atteints d'athéromatose oblitérante, ont trouvé une activité fibrinolytique diminuée dans 122 cas.

Il y a quelques mois, une notion particulièrement intéressante a été dégagée par HART et MEUWISSEN. Ces auteurs ont étudié la durée de demi-vie biologique du fibrinogène marqué à l'iode radio-actif (I 131) dans quelques cas d'hypercholestérolémie et d'affections vasculaires artérielles :

- la durée moyenne de demi-vie est de 110 heures
- dans le groupe de patients atteints d'hypercholestérolémie, cette durée a été normale, aux environs de 113 heures

- par contre, chez les sujets atteints d'artériopathies, il a été noté un raccourcissement net, la valeur moyenne ayant été de 94 heures.

Les auteurs attribuent ce raccourcissement de la durée moyenne de demi-vie biologique du fibrinogène, dans les maladies artérielles, à un renforcement du dépôt de fibrine sur l'endothélium vasculaire. La disparition du fibrinogène, anormalement rapide, ne peut être due à une augmentation de la fibrinolyse, puisque les explorations ont montré que le système fibrinolytique avait une activité soit normale, soit au contraire diminuée.

De ces données de la littérature, il semble que l'on puisse dégager deux notions :

- d'une part, "l'hypercoagulabilité plasmatique" de ces dernières années n'a pu être prouvée avec certitude;
- d'autre part, le rôle joué par le système fibrinolytique, dans la genèse des thromboses, apparaît vraisemblable et demande à être vérifié.

*

* *

LES TECHNIQUES D'EXPLORATION

Les techniques d'exploration de la fonction hémostatique se sont améliorées au cours des dix dernières années. Leur nombre s'est également accru et nous avons dû faire un choix parmi ces techniques.

Pour chaque temps de l'hémostase, une ou plusieurs méthodes ont été utilisées permettant une analyse plus précise. Parmi celles-ci, certaines sont de pratique courante, d'autres ont été mises au point par notre équipe de laboratoire et sont originales.

1 - Exploration de la coagulabilité globale

Dans l'ensemble, elle consiste à mesurer la vitesse de coagulation du sang ou du plasma in vitro.

a) Temps de coagulation du sang total

Ce test, pratiqué selon la technique de Lee et White, mesure la totalité des processus de la coagulation, y compris le temps d'activation des facteurs "contact".

Le temps normal est compris entre 7 à 12 minutes.

b) Temps de recalcification plasmatique

Le temps de Howell ou temps de coagulation d'un plasma décalcifié puis recalcifié, mesure le temps de coagulation du plasma dont les facteurs "contact" ont déjà été activés.

Le délai normal varie autour de 2 minutes.

c) Test de tolérance à l'héparine

Ce test, pratiqué selon la technique de Soulier, est une variante du temps de Howell. La coagulation plasmatique est modifiée par l'introduction

de quantités croissantes d'héparine, et les différents temps obtenus sont comparés à ceux des plasmas témoins.

A l'aide de ces mesures, on peut mettre en évidence, de façon sensible, une hypercoagulabilité légère.

d) La thromboélastographie

Cette technique permet d'obtenir, de façon dynamique, un diagramme en forme de diapason, sur lequel on peut analyser différents moments de la coagulation.

La vitesse de coagulation est mesurée par la somme des constantes $r + k$ du tracé :

- la constante "r" représente le temps de latence de la thromboplastinoformation;
- la constante "k", fixée arbitrairement, mesure le temps de thrombine;
- le raccourcissement de la constante "r + k" met en évidence une hypercoagulabilité.

2 - Exploration du temps endothélio-plaquettaire

Deux catégories de tests, les tests in vivo et in vitro, permettent d'analyser, de façon complète, le premier temps de l'hémostase. Les tests in vivo, plus physiologiques, étudient les plaquettes "sur place", mais ils ne sont pas rigoureusement spécifiques car ils explorent également le facteur vasculaire.

A - Les tests in vivo

a) La numération plaquettaire

- Elle a été faite selon la technique de Piette.
- La normale est de 200.000 à 350.000 plaquettes/mm³.

b) Le temps de saignement

- Selon la méthode de Duke, par scarification à l'oreille. La normale est de 2 à 5 minutes.

- Selon la méthode d'Ivy : la mesure se fait après scarification à l'avant-bras, sous pression constante de 5 cm de mercure. Le temps normal est supérieur à 5 minutes.

c) Epreuve de l'adhésivité plaquettaire

- Cette propriété est étudiée par la méthode de Borchgrevink et peut être pratiquée à l'occasion du test d'Ivy.
- Dans le sang qui s'écoule au niveau de la scarification, on pratique des numérations plaquettaires aux première, troisième et cinquième minutes.
- Les chiffres sont comparés à la numération des plaquettes circulantes et l'on obtient un index d'adhésivité. L'index normal varie entre 20 et 50 %.

B - Les tests in vitro

a) L'étude thromboélastographique

Deux tracés sont effectués à partir d'un même plasma de sédimentation, mais dont l'un a subi une centrifugation.

Le tracé du premier plasma, riche en plaquettes (P.R.P.) explore à la fois le fibrinogène et l'activité plaquettaire; le second tracé, effectué sur le plasma déplaqueté (P.D.P.) ne renseigne que sur la valeur du fibrinogène.

La constante $A_p = A_1 - A_2$ exprime l'activité thromboélastographique des plaquettes et représente un excellent témoin de l'activité plaquettaire.

Les résultats sont comparés à une courbe d'étalonnage établie en fonction du nombre de plaquettes.

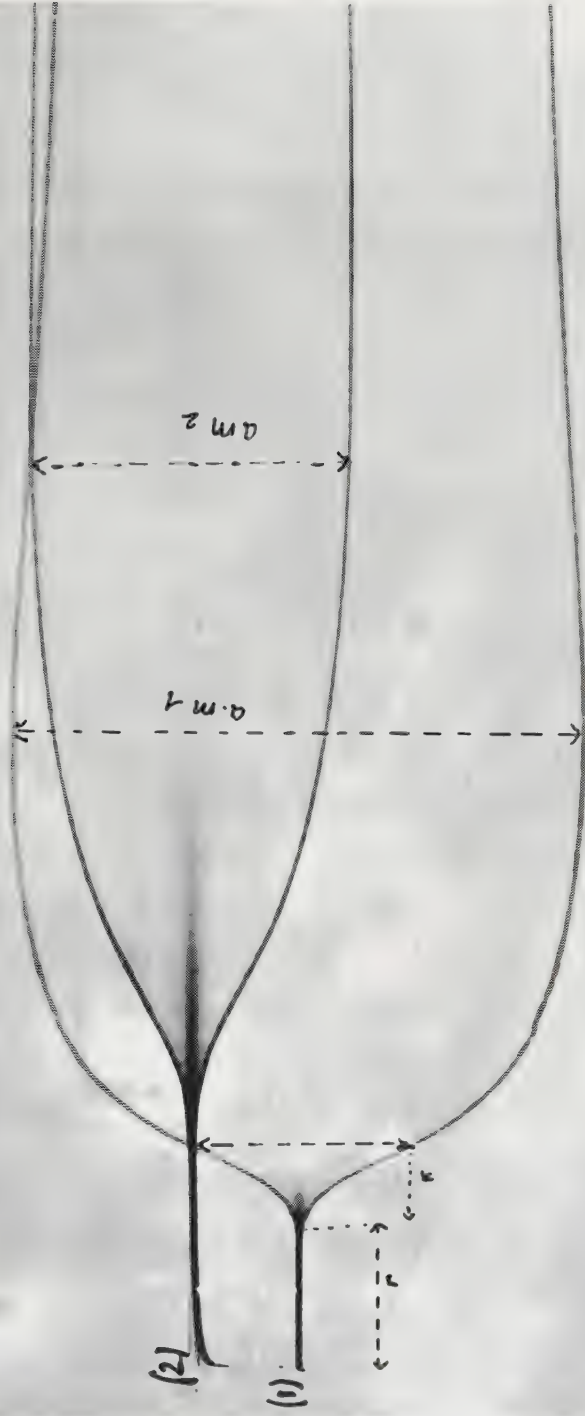
La valeur normale de delta-p varie entre 30 et 50 mn.

b) Etude de l'adhésivité plaquettaire

Elle a été faite par une méthode mise au point par R.J. PROST. On pratique une numération plaquettaire et un thromboélastogramme (T.E.G.) sur le plasma citraté. Puis, à plusieurs reprises, on fait passer ce plasma sur des perles de verre qui fixent peu à peu les plaquettes. Au cours des

- (1) P.R.P
(2) P.D.P

$$ap = am_1 - am_2$$



4ème et 9ème passages, on refait une numération et un T.E.G. Les résultats sont exprimés :

- soit selon le mode numérique, en pourcentage de plaquettes adhérees,
- soit selon le mode T.E.G. en comparant l'activité thrombodynamique

$$A_p = A_1 - A_2.$$

c) Etude de l'agrégation plaquettaire

On utilise le pouvoir de l'adénosine diphosphate (A.D.P.) d'induire l'agrégation plaquettaire. L'intensité et la rapidité du phénomène sont fonction de la concentration du produit.

L'étude se fait :

- soit en observant directement l'apparition d'agréats en tubes à hémolyse,
- soit indirectement, au spectrophotomètre, en étudiant la diminution progressive de la densité optique.

d) Evaluation du facteur 3 plaquettaire

Le facteur 3 qui intervient dans la thromboplastinoformation est étudié par le test de Speat et Cintron. C'est l'étude au cours du temps de la vitesse de coagulation d'un plasma riche en plaquettes, activé par le Kaolin, en présence de réactif de Stypven et de calcium.

3 - Exploration du temps plasmatique

Les différents tests utilisés permettent d'explorer séparément les stades successifs du temps plasmatique.

a) Analyse de la thromboplastinoformation endogène

- Epreuve de la consommation de la prothrombine, qui renseigne sur les facteurs antihémophiliques A et B.
- Temps de céphaline, méthode sensibilisée qui explore les facteurs thromboplastiniques.
- Test de génération de la thromboplastine.

- . ce test, mis au point par BIGGS et DOUGLAS, consiste à mesurer la vitesse d'apparition et l'activité de la thromboplastine formée lorsqu'on met en présence les différents facteurs de la coagulation.
- . l'étude se fait toujours par rapport à un plasma témoin.

b) Exploration de la thromboplastinoformation exogène, de la formation de thrombine et de la fibrinof ormation.

- Dosage du fibrinogène.

On pèse le caillot de fibrine formé en ajoutant de la thrombine au plasma à étudier.

La valeur normale est située entre 2,5 et 4,5 g au litre.

- Le temps de Quick :

- . cette épreuve explore l'activité des facteurs du complexe prothrombinique (proaccélérine, proconvertine, facteur Stuart et prothrombine). Si ces facteurs ont une activité normale, l'addition de thromboplastine active entraîne la coagulation du plasma en 13 secondes environ, par transformation de la prothrombine en thrombine.
- . les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à la valeur normale, égale à 100 %, jugée sur un lot de témoins.

c) Exploration des systèmes inhibiteurs

- Dosage de l'antithrombine progressive

- Dosage du co-facteur de l'héparine :

- . lorsqu'on ajoute de l'héparine à une solution de fibrinogène, le temps de thrombine n'est pas modifié (car il y a absence de co-facteur)
- . ce temps s'allonge normalement lorsqu'on ajoute du sérum dilué (apport de co-facteur).

4 - Exploration du système fibrinolytique

L'étude de la fibrinolyse est difficile. Dans le cadre de notre travail, nous avons orienté nos recherches sur la diminution de la fibrinolyse.

Or, la plupart des tests explorent surtout l'augmentation d'activité de ce système.

D'autre part, les conditions mêmes d'étude sont difficiles :

- l'activité fibrinolytique est extrêmement labile à la température ambiante
- cette activité varie dans le temps, et sous l'influence de nombreuses causes, ce qui oblige à renouveler les examens et accroît les causes d'erreurs.

a) Le temps de lyse du caillot plasmatique

- Ce test étudie l'activité lytique d'une façon globale.
- Après recalcification du plasma citraté, on mesure le temps de lyse du caillot obtenu.
- Normalement, la dissolution ne se produit pas avant la 72ème heure.

b) Le test de Fearnley

- La dilution du plasma réduit l'action des inhibiteurs, que l'on bloque d'autre part par le froid; la fibrinolyse est donc accrue.
- Avec cette technique, la redissolution du caillot se produit de la 8ème à la 24ème heure. Une lyse apparaissant plus tardivement témoignerait d'une activité diminuée.

c) Le test de von Kaulla

- Les euglobulines (qui représentent 10 % des protéines plasmatiques, contiennent une quantité importante de plasminogène et aucun inhibiteur.
- Le temps de lyse d'un caillot d'euglobulines se fait normalement après la 3ème heure. Son apparition plus tardive signifierait une baisse d'activité.

d) Dosage des antiplasmines

- Ce test mesure le taux des antiplasmines par une technique sur plateaux de fibrine.
- C'est l'inhibition de l'activité lytique provoquée de la plasmine, par les inhibiteurs plasmatiques.

*

* *

RESULTATS DU BILAN DE L'HEMOSTASE

Au cours de l'année 1966, nous avons pu étudier 18 artérites juvéniles sur les 46 malades hospitalisés. En effet, l'exploration hématologique a rarement pu être faite à la demande :

- les malades ont souvent dû être opérés en phase aiguë, ne laissant pas le temps de pratiquer un bilan complet;
- dans d'autres cas, les conditions matérielles n'ont pu être réunies;
- enfin, les malades sont souvent arrivés avec des thérapeutiques modifiant l'hémostase (notamment l'héparine) qui auraient faussé les résultats.

Le problème de la thérapeutique n'a pu être complètement résolu, et la moitié des malades étudiés était traitée par les anticoagulants ou des médicaments vaso-dilatateurs.

Le bilan que nous présentons n'aura donc qu'une valeur d'orientation. Ce travail présente cependant l'avantage d'avoir été fait dans un temps relativement court, et toujours par la même équipe de laboratoire, ce qui élimine un certain nombre d'erreurs.

Nous présenterons les résultats de la façon suivante :

- les examens généraux
- la coagulation étudiée globalement
- la coagulation étudiée de façon analytique
- étude du système fibrinolytique
- exploration plaquettaire.

Une courte discussion suivra ces résultats.

1 - Examens sanguins généraux

a) Hématocrite

- L'augmentation de l'hématocrite est considérée comme un facteur favorisant de thrombose.
- Cet examen a été pratiqué 11 fois et s'est révélé normal 10 fois, aux environs de 42 %.
- 1 fois, il a été considérablement augmenté à 55 %. Cet unique cas était un malade présentant une artérite des membres inférieurs, que nous n'avons pu classer, et une polyglobulie, apparue 3 ans après le début de ses troubles vasculaires.

b) Autres examens

- La numération globulaire, la mesure de la masse sanguine, la viscosité sanguine ont toujours été normales sauf dans 1 cas.
- Ce cas est également à rapporter au malade atteint de maladie de Vaquez.

c) Les cryoglobulines

- Elles ont été recherchées 16 fois sur 18.
- 2 fois seulement, la recherche a été positive.

2 - La coagulation envisagée d'un point de vue global

On sait que l'on cherche essentiellement à mettre en évidence une "hypercoagulabilité", mesurée par une augmentation de la vitesse de coagulation.

a) Les temps de coagulation

- Selon la technique de Lee et White, ils ont tous été compris entre 6 et 13 minutes.
- Le temps de Howell variait entre 2 minutes et 2 minutes 30.
- Les tests de tolérance à l'héparine ont été normaux, sauf quelques cas où la tolérance paraissait un peu augmentée.

b) La valeur "r + k" du thromboélastogramme

- Un raccourcissement de cette valeur témoigne d'une hypercoagulabilité.
- Nous avons noté un raccourcissement notable 1 fois, à 17 mm.
- 2 fois, cette valeur était légèrement augmentée à 30 et 32 mm chez deux malades traités par les antivitamines K.
- Tous les autres cas se sont retrouvés normaux, entre 22 et 28 mm.

3 - Exploration analytique de la coagulation

a) La thromboplastinoformation endogène

Epreuve de la consommation de la prothrombine

- Elle a été pratiquée chez 11 malades ne recevant aucune thérapeutique anticoagulante.
- Les valeurs trouvées ont toujours été normales, supérieures à 30 secondes, dans 9 cas.
- 2 fois la consommation de la prothrombine était légèrement diminuée, inférieure à 25 secondes. Ces deux résultats paradoxaux s'expliquent par le fait que les deux malades recevaient une thérapeutique modifiant l'épreuve (Complamine).

Le temps de céphaline

On retrouve cette anomalie de la thromboplastinoformation chez ces deux malades, avec allongement de leur temps de céphaline.

Le test de génération de la thromboplastine

- Ce test, dont la réalisation est difficile, a été pratiqué 15 fois.
- Il s'est révélé absolument normal dans tous les cas; aucune anomalie n'a pu être mise en évidence.

b) Le dosage du fibrinogène

- Sa mesure, par pesée du caillot de fibrine, a été évaluée 14 fois.
- 7 fois la mesure a été normale.
- 7 fois nous avons trouvé un chiffre supérieur à 4,5 g/litre.

Mais cette augmentation n'a été significative, au-dessus de 5,5 g/litre, que 4 fois.

- Ces chiffres sont pathologiques chez des sujets jeunes, mais dans le cas de nos malades, les conditions d'examen n'étaient pas correctes (fièvre, infection, suites opératoires).
- Il est à noter que cette augmentation du fibrinogène a été retrouvée par la mesure de la valeur a^2 , du plasma déplaquetté, au T.E.G. Cette valeur était supérieure à 25 mm dans 5 cas.

c) Le temps de Quick

- Cet examen a été pratiqué 18 fois.
- 7 fois il s'est révélé supérieur à 14 secondes chez les malades recevant des anticoagulants.
- Tous les autres cas étaient normaux, le "taux de prothrombine" était évalué à 100 %.

d) Les systèmes inhibiteurs de la coagulation

- Nous avons essentiellement étudié le co-facteur de l'héparine, l'étude ayant été faite 12 fois.
- 6 fois les résultats étaient normaux.
- 1 fois la valeur trouvée était abaissée de moitié, à 50 %.
- Nous avons trouvé 5 fois des chiffres augmentés. Ces résultats sont paradoxaux; nous ne pouvons actuellement donner d'explication à ce fait.

4 - Etude du système fibrinolytique

a) La lyse du caillot

Dans tous les cas étudiés, la lyse de caillots sanguin et plasmatique n'a jamais été retardée et est survenue dans les temps normaux.

b) Les tests sensibilisés

Le test de von Kaulla

- 2 fois il a été trouvé égal à 3 heures

- 8 fois la lyse est survenue entre 4 et 10 heures.
- Dans 3 cas, la lyse est survenue entre 24 et 48 heures.
- Nous avons trouvé 1 fois un chiffre très anormal, supérieur à 48 heures.

Le test de Fearnley

- 2 fois la lyse est survenue avant la 6ème heure.
- 4 fois, elle est apparue entre 8 et 10 heures.
- Dans 3 cas, la lyse ne s'est faite qu'après 24 heures.
- Enfin, nous avons noté deux temps supérieurs à 48 heures.

Au vu de ces résultats, il semble donc exister, dans quelques cas, des anomalies de la fibrinolyse chez nos malades. Mais les études comparatives, faites sur un lot de témoins du même âge, retrouvent à peu près les mêmes chiffres, et on ne peut donc affirmer que, chez les artéritiques jeunes, il existe une diminution d'activité du système fibrinolytique.

c) Le dosage des antiplasmines

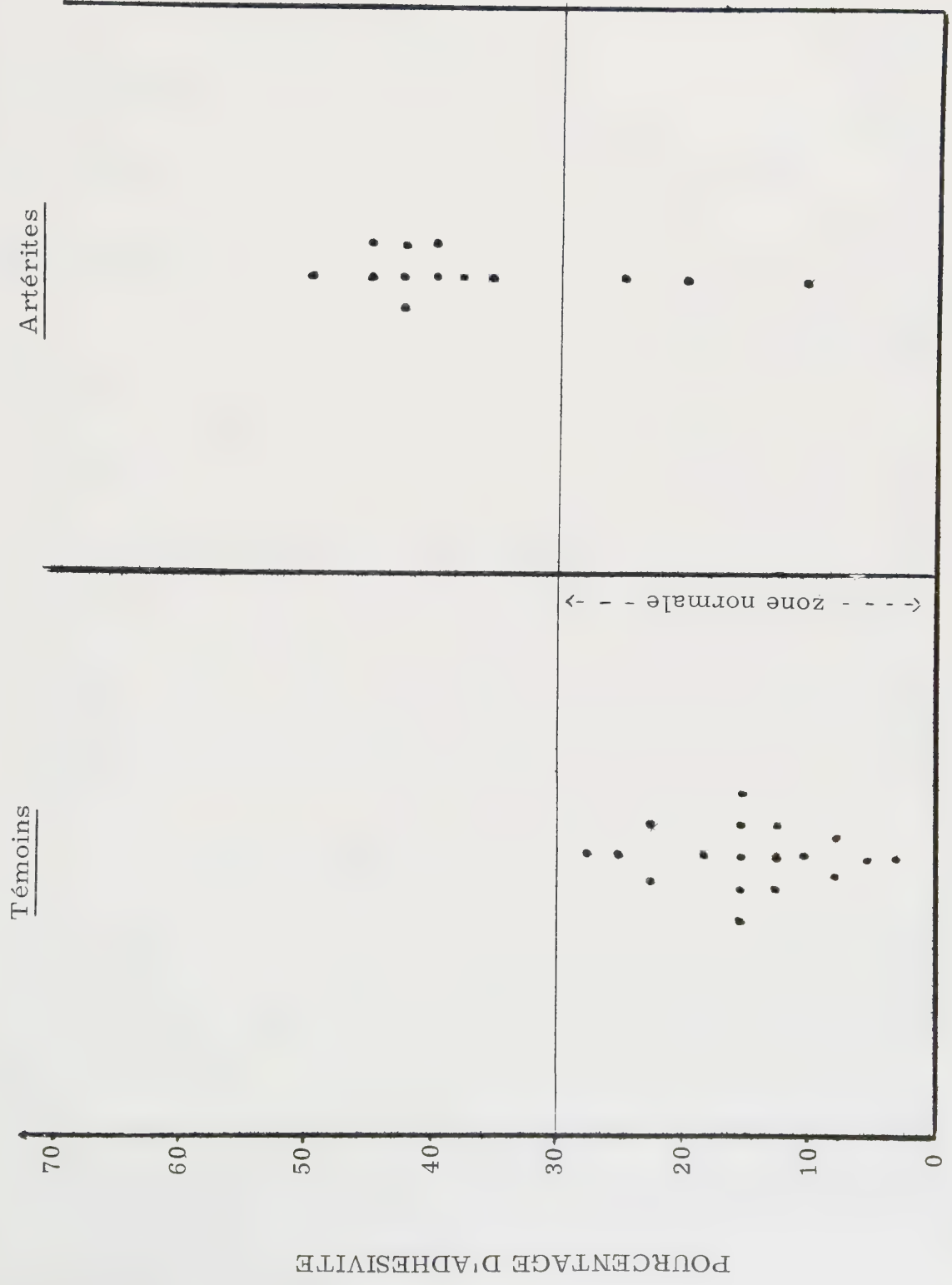
- Le dosage a été pratiqué sur 9 malades.
- 7 fois les résultats ont été normaux.
- 1 fois le taux était légèrement augmenté.
- 1 fois les antiplasmines étaient un peu diminuées.
- Il n'existe aucun rapport entre les dosages d'antiplasmine et les tests de lyse.

5 - Le bilan plaquettaire

Nous avons placé, un peu artificiellement, les résultats du bilan plaquettaire après l'étude de la coagulation et du système fibrinolytique. Mais, comme nous allons le voir, seule l'étude des premiers temps de l'hémostase nous a apporté des résultats positifs.

a) La numération globulaire

- Nous n'avons retenu comme chiffre significatif d'augmentation que les numérations supérieures à 600.000/mm³, les résultats anormaux ayant été vérifiés à deux reprises.



POURCENTAGE DE PLAQUETTES ADHÉREES IN-VIVO A LA PREMIERE

MINUTE DU TEST DE BORCHGREVINK

- Sur les 17 examens pratiqués, nous avons retrouvé une thrombocytose discrète 4 fois.
- Ces 4 résultats ont été confirmés par l'hyperrétractilité du caillot et son émiettement, le raccourcissement de la valeur "r + k" au T.E.G.

b) Le temps de saignement

Selon la méthode de Duke

- Ce test, assez peu sensible, ne nous a pas apporté de renseignements.
- Les temps ont toujours été normaux, aux environs de 2 minutes.

Selon la méthode d'Ivy

Ce test, beaucoup plus sensible que le précédent, nous a apporté les premiers résultats intéressants. On sait qu'il explore l'adhésivité des plaquettes à une surface lésée.

- 10 fois sur 13 mesures effectuées, nous avons trouvé des temps inférieurs à 5 minutes.
- Chez le groupe de sujets témoins du même âge, les temps ont été compris entre 5 et 10 minutes, avec une valeur moyenne de 7 minutes.
- On peut dire que chez nos malades, artéritiques juvéniles, il existe un temps de saignement diminué.
- Ces faits semblent d'autant plus intéressants que les seuls résultats normaux ont été retrouvés chez 3 malades recevant une thérapeutique modifiant l'hémostase (Rhéomacrodex et complamine).

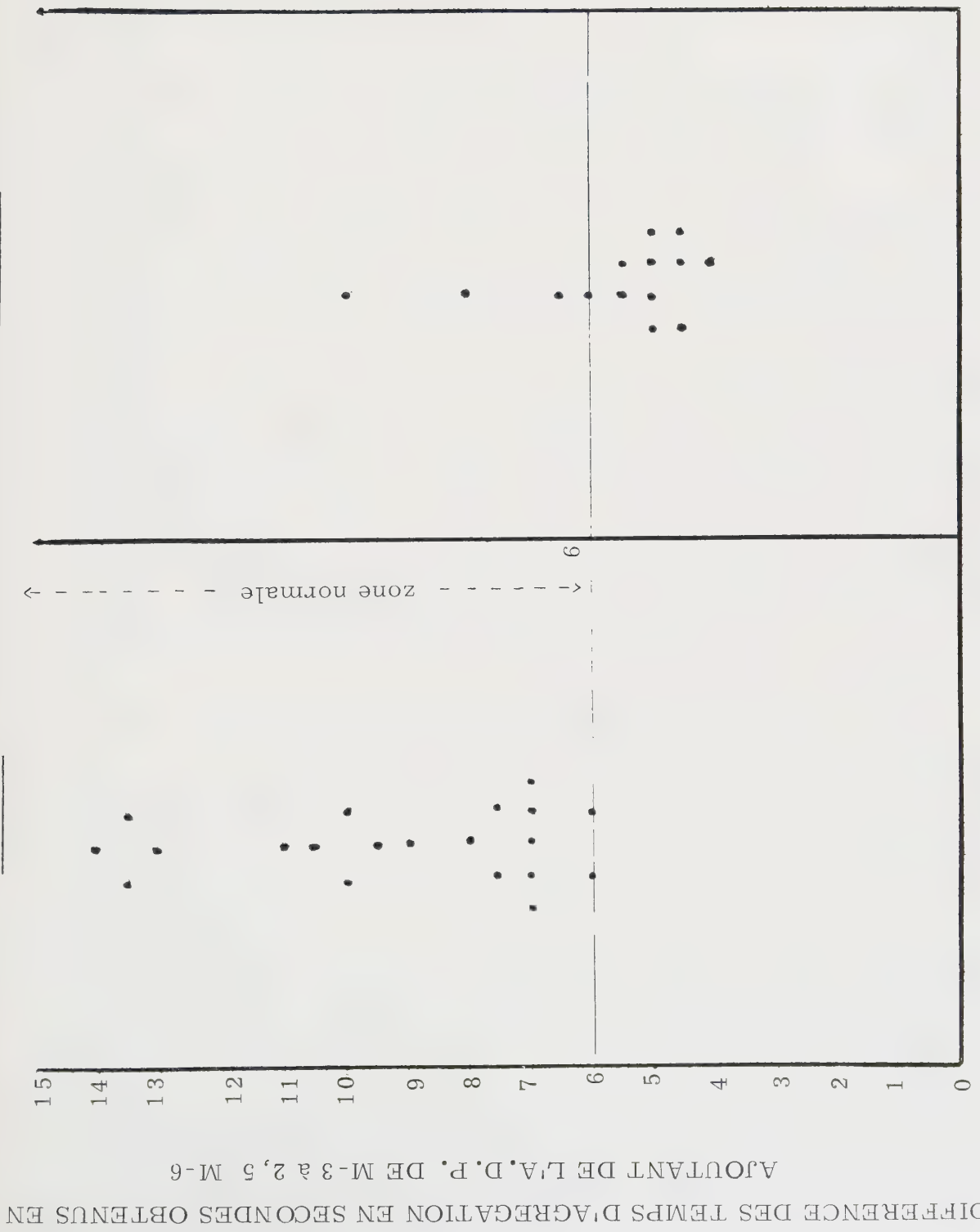
c) Le test de Borchgrevink

Cette épreuve, pratiquée au cours du test d'Ivy, consiste à faire des numérations dans le sang qui s'écoule au niveau de la scarification. Elle permet de mettre en évidence une hyperadhésivité plaquettaire. Les numérations effectuées après 1 minute de saignement, montrent, par rapport aux numérations sanguines :

- chez les sujets normaux, un index d'adhésivité toujours inférieur à 30 %
- chez nos malades, cet index a été supérieur à ce chiffre dans 10 cas
- 3 fois l'index a été normal, analogue aux témoins. Il s'agissait également

Artérites

Témoins



AGREGATION PAR L'A.D.P.

des 3 malades soumis à une thérapeutique (Complamine - Rhéomacrodex).

Les deux tests d'Ivy et de Borchgrevink représentent des mesures assez sensibles; les résultats obtenus, comparés à ceux des témoins, semblent montrer qu'il existe chez les artéritiques juvéniles une hyperadhésivité plaquettaire et une formation accélérée du clou hémostatique (tableau 1).

d) Etude de l'agrégation plaquettaire induite par l'A.D.P.

On ajoute au plasma de sédimentation, riche en plaquettes, des doses dégressives d'A.D.P. (concentration de M^{-3} à $2,5 M^{-6}$).

- Chez les sujets témoins, l'addition de sérum physiologique n'entraîne jamais d'agrégation de la suspension plaquettaire. En ajoutant l'A.D.P., les temps moyens pour la première et la dernière concentration sont de 6 à 14 secondes.
- Chez nos malades, il existait une agrégation spontanée en présence de sérum physiologique 4 fois sur 16. Ce phénomène est tout à fait anormal; il s'agit vraisemblablement d'une agrégation favorisée par l'A.D.P. libérée par les plaquettes elles-mêmes.
- Chez les autres malades, les temps d'agrégation étaient de 4,30 à 10 secondes.

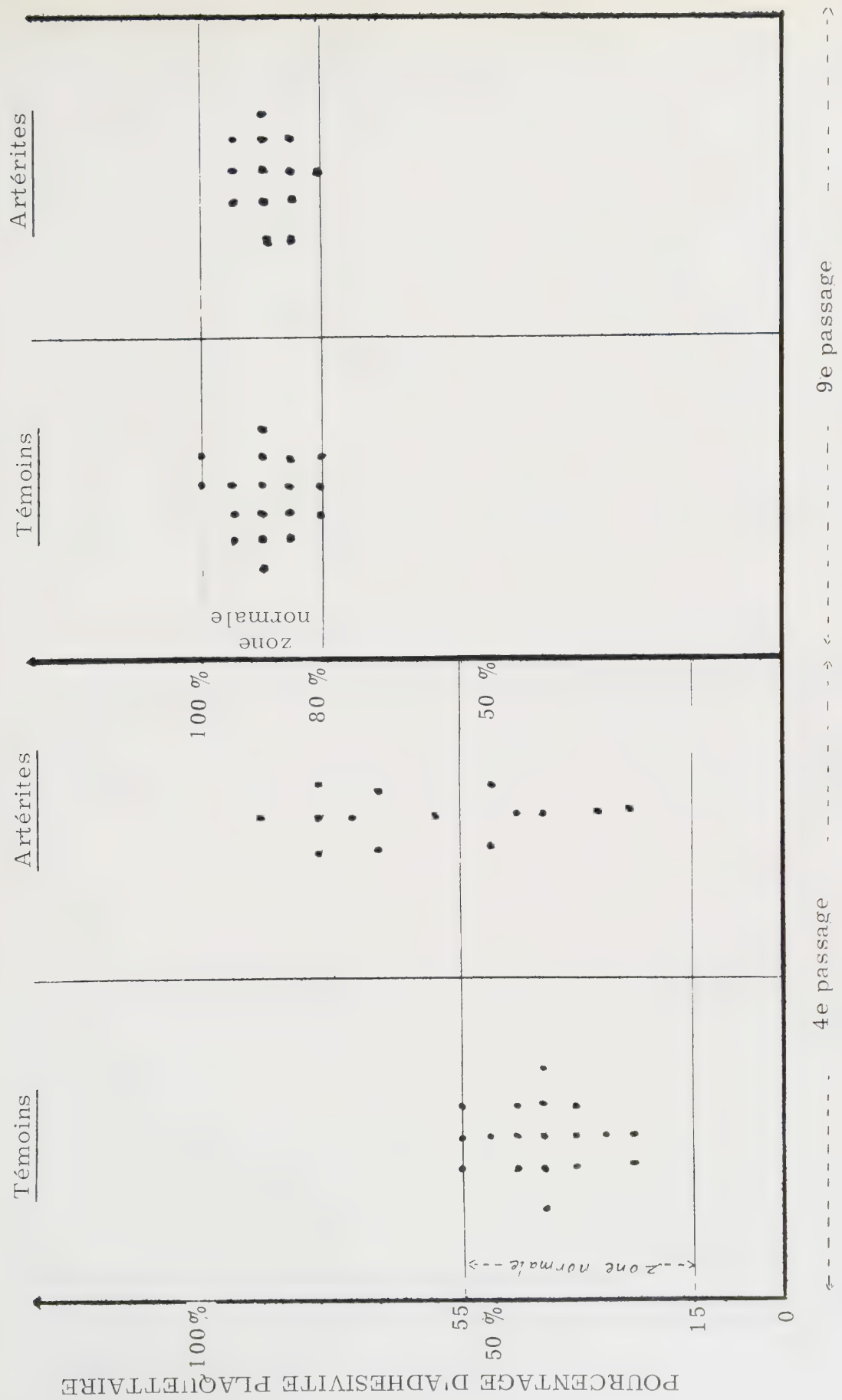
Ce test met en évidence chez nos malades une augmentation de la propriété d'agrégation plaquettaire (tableau 2).

e) Etude de l'adhésivité plaquettaire in vitro

On fait passer le plasma à étudier sur une colonne à billes de verre sur laquelle se fixent les plaquettes au fur et à mesure des passages. On pratique trois numérations, avant passage au 4ème et 9ème passages, et on calcule des index d'adhésivité. (tableau 3)

Au 4ème passage

- Chez les sujets témoins, l'adhésivité plaquettaire, exprimée selon le mode numérique, est comprise entre 15 et 55 %; selon le mode T.E.G., elle se situe entre 0 et 50 %.
- Chez nos malades, l'adhésivité plaquettaire exprimée selon le mode T.E.G. est restée dans les normes 10 fois.



ETUDE DE L'ADHESIVITE PLAQUETTAIRE SUR BILLES DE VERRE

(méthode numérique)

- Exprimée selon le mode numérique, l'index d'adhésivité était supérieur à 70 % dans 7 cas, et compris dans des zones normales 7 fois.

Au 9ème passage

- Normalement l'index d'adhésivité est de 80 à 100 %, et l'épreuve ne peut mettre en évidence qu'une diminution de l'activité plaquettaire.
 - 13 malades sur 14 présentaient un index d'adhésivité compris dans les zones normales, quel que soit le mode.
 - 1 fois, nous avons trouvé un index abaissé, selon les deux modes, à 50 %.
- Ce fait est probablement à mettre sur le compte de la thérapeutique.

Ce test nous montre que dans 50 % des cas, nos malades présentaient une exaltation de l'activité plaquettaire, et que l'adhésivité paraît être chez eux plus grande que chez les témoins.

f) Autres tests explorant la fonction plaquettaire

Les autres tests que nous avons pratiqués se sont révélés normaux, que ce soient le test de consommation de la prothrombine, la valeur "r + k" du T.E.G., et surtout l'évaluation du facteur 3 plaquettaire. La courbe de libération de ce dernier facteur révèle une activité thromboplastinique normale.

*
* *

Au total, l'exploration de l'hémostase chez 18 malades jeunes, atteints d'artérites, nous a apporté un certain nombre de renseignements, soit négatifs, soit positifs.

1 - Le bilan de la coagulation

L'exploration de la coagulation ne fournit que très peu de résultats :

- d'une part, les tests manquent de sensibilité,
- d'autre part, il est difficile de définir correctement un état d'"hypercoagulabilité";

- enfin, les thérapeutiques gênent considérablement les investigations.

Mais, dans l'ensemble, en dehors de quelques anomalies, il nous paraît que la coagulation reste normale chez ces malades, et nous n'avons pas mis en évidence un état d'hypercoagulabilité. Nous rejoignons donc les résultats des travaux antérieurs.

2 - Le bilan du système fibrinolytique

Les investigations pratiquées ne nous ont pas apporté de faits positifs. Ni le système inhibiteur, ni le système activateur de la lyse ne nous paraissent perturbés, et nous n'avons pas mis en évidence une diminution d'activité du système fibrinolytique.

Il faut cependant se souvenir que cette exploration est difficile et que la plupart des tests employés sont surtout orientés pour l'étude d'une activité accrue de la fibrinolyse.

3 - Le bilan plaquettaire

Les données de l'exploration plaquettaire nous paraissent bien plus intéressantes.

Les différents tests employés se sont révélés perturbés, et les résultats, comparés à ceux des sujets témoins du même âge, montrent qu'il existe chez les sujets jeunes, atteints d'artérites, des anomalies plaquettaires.

C'est ainsi que nous avons constaté que les propriétés d'adhésivité et d'agrégabilité, dont le rôle dans la genèse des thromboses est important, paraissent nettement exaltées. Les quelques cas discordants, c'est-à-dire qui restent dans le cadre de la normale, sont dûs vraisemblablement à la thérapeutique reçue par ces malades.

Nous pensons donc qu'il existe chez les artéritiques juvéniles une hyperactivité fonctionnelle plaquettaire qui pourrait être en rapport avec la tendance accrue de ces malades aux thromboses artérielles. Mais :

- Nous ne préjugeons pas de la place que peut occuper cette anomalie biologique dans l'étiopathogénie des artérites; en particulier, nous ne pouvons dire si ces modifications de l'hémostase primaire sont primitives ou si

elles ne sont que le reflet des altérations vasculaires.

- De même, nous ne pouvons affirmer si cette anomalie plaquettaire est le "primum movens" du processus thrombotique ou si elle en est le facteur principal.
- Enfin, soulignons qu'il semble n'y avoir aucun rapport entre cette hyper-activité fonctionnelle plaquettaire et la variété d'artérite en cause.

Il est cependant difficile de tirer une conclusion définitive de ces résultats, notre travail ayant été effectué sur une série trop courte de malades. Mais nous rappellerons la difficulté qu'il y a à pratiquer une exploration correcte de l'hémostase chez ces malades, par la gêne considérable que représentent les thérapeutiques, ou par l'insuffisance de sensibilité des tests.

Les résultats que nous présentons nous paraissent cependant encourageants, et notre travail aura une valeur d'orientation pour des études ultérieures. Une meilleure connaissance des mécanismes de la thrombose permettra peut-être de prévenir certaines oblitérations artérielles, chez les artéritiques jeunes, notamment lors de poussées aiguës.

*
* * *

RESUME ET CONCLUSIONS

On désigne sous le nom d'artérites juvéniles, les artérites qui touchent les sujets de moins de 40 ans. Leur évolution est constamment menacée par la survenue, progressive ou brutale, d'une oblitération artérielle.

Nous avons essayé, dans ce travail, de vérifier s'il existait des troubles de la coagulation, communs aux diverses variétés d'artérites juvéniles, susceptibles d'intervenir dans le déterminisme des thromboses, voire même dans la pathogénie de ces maladies.

Notre étude a porté sur 18 malades parmi les 46 artérites juvéniles observées dans le service du Pr PATEL, au cours de l'année 1966.

Dans un premier chapitre, nous donnons notre classification des artérites juvéniles.

Si certaines entités sont pour nous indiscutables comme la thrombo-angiose, l'athéromatose du sujet jeune et l'artérite diabétique, la place des autres variétés d'artérites reste assez mal définie. Parmi celles-ci, les maladies inflammatoires, notamment la maladie de Takayasu, représentent un groupe important. L'élastorrhéxie, maladie congénitale, est à recherche systématiquement. Citons également les oblitérations artérielles au cours des polyglobulies, et le syndrome de Raynaud qui relève de causes diverses.

Les 18 malades que nous avons étudiés se répartissent ainsi : 5 athéromatoses, 3 thrombo-angiotes certaines, 1 maladie de Takayasu, 2 artérites diabétiques. 7 autres artérites n'ont pu être classées avec certitude.

Après avoir rappelé, dans un deuxième temps, le déroulement physiologique normal de l'hémostase, nous avons étudié les différentes possibilités thrombotiques. Celles-ci peuvent exister à toutes les étapes de la coagulation, mais les plus vraisemblables nous paraissent être :

- les lésions de la paroi vasculaire
- une hyperactivité fonctionnelle des plaquettes
- l'augmentation de la vitesse de coagulation
- un dépôt anormal de fibrine à la surface de l'endothélium vasculaire
- une diminution de la fibrinolyse.

Les données de la littérature que nous citons dans le quatrième chapitre restent fragmentaires et contradictoires.

L'hypercoagulabilité sanguine, notion la plus fréquemment mise en cause jusqu'à ces dernières années, n'a été retrouvée par les auteurs que de façon très inconstante et non significative.

De même, les recherches portant sur une diminution d'activité du système fibrinolytique n'ont pas apporté de résultats concluants.

Tout récemment, certains auteurs, étudiant la durée de demi-vie biologique du fibrinogène marqué à l'iode radio-actif (I 131), ont noté un raccourcissement net de celle-ci au cours des angiopathies artérielles. Ils concluent que les thromboses des artérites pourraient être dues à un accroissement du dépôt de fibrine à la surface de l'intima des vaisseaux.

Le bilan de l'hémostase pratiqué sur nos malades a été fait en utilisant les tests de laboratoire les plus complets. On en trouvera le rappel dans le cinquième chapitre.

Nous n'avons pas retrouvé d'hypercoagulabilité sanguine ni mis en évidence de façon nette une diminution d'activité du système fibrinolytique.

Par contre, nous avons constaté un certain nombre d'anomalies des plaquettes.

C'est ainsi que les temps de saignement, mesurés par le test d'Ivy, ont été diminués de manière significative.

De même, l'agrégation plaquettaire induite par l'A.D.P., l'adhésivité in vitro, se sont révélées nettement augmentées par rapport aux sujets témoins.

Au cours du premier temps de l'hémostase, il semble donc exister une hyperactivité fonctionnelle plaquettaire pouvant jouer un rôle dans le déterminisme des thromboses. Cette anomalie ne paraît avoir aucun rapport avec la variété d'artérite juvénile en cause.

Il est difficile de tirer une conclusion définitive de ce travail préliminaire effectué sur une série trop courte de malades. Mais cette constatation d'une hyperactivité plaquettaire nous paraît très intéressante et mériterait d'être confirmée dans une étude ultérieure.

Une meilleure connaissance des processus thrombotiques permettra peut-être de prévenir certaines thromboses artérielles des artéritiques jeunes, notamment lors des poussées aiguës.

*

* *

Vu, le Président de Thèse
J. PATEL

Vu, le Doyen de la Faculté
G. BROUET

Vu, et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- ALLEN E.V., BARKER N.W. and HINES E.A. Jr
Peripheral vascular diseases.
W.B. Saunders Co, 3rd Edition, Philadelphia, 1962
- ASTRUP T.
The biological significance of fibrinolysis.
Lancet, 1956, ii, 565.
- ASTRUP T., ALBRECHTSEN O.K., CLAASSEN M. and RASMUSSEN J.
Thromboplastic and fibrinolytic activity of the human aorta.
Circulat. Research, 1959, 7, 969.
- BARKER N.W.
The case for retention of diagnostic category "Thromboangiitis obliterans".
Circulation, 1962, 25, 1.
- BARKER N.W.
Changes in the coagulability of the blood in arteriosclerosis obliterans of the extremities.
Am. Heart J., 1948, 35, 856-857.
- BEAUMONT J.L.
Recherches sur la coagulation du sang à l'état normal et dans les thromboses intravasculaires.
Thèse Méd. Paris, 1954.
- BELIK J.V. et KHODOROVA E.L.
Biokhimija Svertyvaniya Krovi.
Kiev, Izd. Akademii Nauk Ukrainsk. S.S.R., 1957.
- BROWN A.L. Jr
Pathogenesis of atherosclerosis.
Mayo Clin. Proc. 1965, 40, 11, 815-821.
- COPLEY A.L.
Neue Auffassungen über Haemorrhagie, Haemostase und Thrombose.
Ärztl. Forsch. 1957, 11-114.
- CORMIER J.M.
Diagnostic d'une occlusion artérielle des membres inférieurs.
Rev. du Prat., XIII, 1963, 34, 4083-4092.

DE BAKEY M.E., CRAWFORD E.S., GARRET H.E., COOLEY D.A., MORRIS G.C. and ABBITT J.P.

Occlusive disease of the lower extremities in patients 16 to 37 years of age.

Ann. Surg., 1964, 159, 873.

DEROT M., PATEL J., CORMIER J.M. et TCHOBROUTSKY G.

L'artérite des membres chez les diabétiques.

Press. Méd., 1964, 72, n° 15, 871-876

et Press. Méd., 1964, 72, n° 20, 1177-1182.

DE TAKATS GEZA

Heparin Tolerance : a test of the clotting mechanism.

Surg. Gynec. and Obst., 1943, 77, 31-39.

DONNER L.

Some coagulant properties of the arterial wall in atherosclerosis.

J. Atherosclerosis Res., 1962, 2, 88.

DUGUID J.B.

Mural thrombosis in arteries.

Brit. Med. Bull., 1955, 11, 36-38.

DUGUID J.B.

Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis.

J. Path. Bact., 1946, 58, 207.

DUGUID J.B. and ROBERTSON W.B.

Mechanical factors in atherosclerosis.

Lancet, 1957, 1, 1205-1209.

FEARNLEY G.R. and CHAKRABARTI R.

Pharmacological enhancement of fibrinolytic activity of blood.

J. Clin. Path., 1964, 17, 328.

FONTAINE R., MANDEL P. et BUCK P.

Etude de la plaquettose sanguine dans les artérites des membres.

Gazette Hôp., 1948, 3, 37-38.

CLYNN M.F., MURPHY E.A. and MUSTARD J.F.

Platelets and thrombosis (Editorial).

Ann. Intern. Med. 64, 3, 715-719, 1966.

HAGEDORN A.B. and BARKER N.W.

Response of persons with and without intravascular thrombosis to a heparin tolerance test.

Am. Heart J., 1948, 35, 603-610.

HART H. Ch.

De Biologische halvernigstijd van I¹³¹ fibrinogeen.

Academ. Proefschrift, Utrecht, 1966.

HART H. Ch. et MEUWISSEN O.J.A.Th.

La demi-vie biologique du fibrinogène marqué à l'aide d'iode radio-actif dans les cas d'hypercholestérolémies et d'affections vasculaires artérielles.
(Sous presse).

HILL L.D. and ANTONIUS J.F.

Arterial dysplasia : an important surgical lesion.
Ann. Surg., 1965, 90, 585-595.

ISHIKAWA K., KAWASE S. and MISHIMA Y.

Occlusive arterial disease in extremities with special reference to Buerger's disease.
Angiology, 1962, 13, 398.

JORDAN F.L.J.

Symptomenleer en differentieële diagnostiek der inwendige geneeskunde.
I. Bijlevtje. Utrecht, 1950, 199.

MAC PHERSON J.R., JUERGENS J.L. and GIFFROD R.W. Jr

Thromboangiitis obliterans and arteriosclerosis obliterans, clinical and prognostic differences.
Am. Int. Med., 1963, 59, 288.

MUSTARD J.F. and MURPHY E.A.

Platelets and atherosclerosis.
J. Atherosc. Rev. 1964, 4, 1, 1-28.

NESTEL P.J.

Fibrinolytic activity of the blood in intermittent claudication.
Lancet, 1959, ii, 373.

O'BRIEN J.R.

The mechanism and presentation of platelet adhesion and aggregation considered in relation to arterial thrombosis.
Blood, 1964, 24, 309-314.

ØRGEN RØJEL J.

A study of the fibrinolysin activity in thrombotic diseases.
Acta Med. Scand. 1959, 164, 81.

PATEL J. et CORMIER J.M.

La dégénérescence kystique ou colloïde de l'adventice artériel : cause possible d'ischémie d'un membre.
Press. Med., 1963, 71, 5, 244-245.

POOLE J.C.F., FRENCH J.E. and CLIFF W.J.

The early stages of thrombosis.
J. Clin. Path., 1963, 16, 6, 523-528.

- PRENTICE C.R.M., MAC NICOL G.P. and DOUGLAS A.S.
Effects on blood coagulation, fibrinolysis, and platelet aggregation of normal and atheromatous aortic tissue.
J. Clin. Path. 1966, 19, 154-158.
- PROST R.J., GUILLOT C., SAMAMA M. et MARCHAL G.
Techniques thromboélastographiques dans l'étude de l'adhésivité des plaquettes au verre.
Xth Congress of the International Society of Haematology.
- PRUSIK B. and REINIS Z.
Does Buerger's disease exist ?
Angiologica, 1964, 1, 1/2, 94-102.
- RABY C.
Biologie des hémorragies et des thromboses. Physiologie, exploration et pathologie de la fonction hémostatique.
Paris, Masson et Cie, 1966, in 8°, XII, 372 pages.
- REIMER S.M. and THOMAS D.P.
Role of factors XII, XI and IX in serum and plasma induced thrombosis.
Amer. J. Physiol. 1963, 205, 6, 1265-1269.
- ROOS J.
Purpura hypocoagulabilica.
Academisch Proefschrift - Utrecht, 1957.
- ROSKAM J., HUGUES J. et BOUNAMEAUX Y.
Introduction à l'étude générale des thromboses artérielles.
XXXème Congrès Français de Médecine, Alger 1955.
- ROUX P.
Contribution à l'étude de l'artérite avant 40 ans. Etude analytique de 32 dossiers.
Thèse de Méd., Bordeaux, 1964.
- SAMAMA M.
Exploration biologique de l'hémostase et de la coagulation.
Encycl. Med. Chir., 1961, 13.COO C 25, 1-12.
- SILBERT S., KORNWEIG A.L. and FRIEDLANDER Mac
Thromboangiitis obliterans : reduction of bloodvolume.
Arch. Int. Med., 1930, 45, 948-957.
- SPITTEL J.A. Jr, PASCUZZI C.A., THOMPSON J.H. Jr and OWEN C.A. Jr
Acceleration of early stages of coagulation in certain patients with occlusive arterial or venous diseases : use of a modified thromboplastin generation test to evaluate clot acceleration.
Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 1960, 35, 37-50.

STEVENSON T.D., SCHRODT G.R. and REED L.M.

The coagulant properties of normal and arteriosclerotic aortas.
Am. J. Med. Sci., 1961, 241, 5, 623-636.

Symposium.

Symposium on peripheral vascular disease.
Mayo Clinic. Proc. 1965, 40, 11, 809-858.

Symposium.

Symposium on causal mechanisms in atherosclerosis and thrombosis.
Exp. Molec. Pathol. 3, 5, 403-527, 1964.

TANGO M.

A hemostatic study on arteriosclerosis with special reference
to blood coagulability.
Acta Haematologica Japon, 1964, 27, 1, 80-86.

THEIS F.V. and FREELAND M.R.

The blood in thromboangiitis obliterans.
Arch. Surg. 1939, 38, 191-205.

WERTHEIMER P. et SAUTOT J.

Pathologie vasculaire des membres.
Masson, Paris, 1958.

WOOLF N. and CRAWFORD T.

Fatty streaks in the aortic intima studied by a immuno-histochemical technique.
J. Path. Bact. 1960, 80, 405.

*

* *

